ENTENDENDO O FUNCIONAMENTO DO CÉREBRO AO LONGO DA VIDA

MAGDA LAHORGUE NUNES
JADERSON COSTA DA COSTA
DRAITON GONZAGA DE SOUZA

ediPUCRS

ENTENDENDO O FUNCIONAMENTO DO CÉREBRO AO LONGO DA VIDA

PUCRS

CONSELHO EDITORIAL EDIPUCRS

Chanceler Dom Jaime Spengler

Reitor Evilázio Teixeira | **Vice-Reitor** Manuir José Mentges

Carlos Eduardo Lobo e Silva (Presidente), Luciano Aronne de Abreu (Editor-Chefe), Adelar Fochezatto, Antonio Carlos Hohlfeldt, Cláudia Musa Fay, Gleny T. Duro Guimarães, Helder Gordim da Silveira, Lívia Haygert Pithan, Lucia Maria Martins Giraffa, Maria Eunice Moreira, Maria Martha Campos, Norman Roland Madarasz, Walter F. de Azevedo Jr.

Conforme a Política Editorial vigente, todos os livros publicados pela editora da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (EDIPUCRS) passam por avaliação de pares e aprovação do Conselho Editorial.

MAGDA LAHORGUE NUNES
JADERSON COSTA DA COSTA
DRAITON GONZAGA DE SOUZA

ENTENDENDO O FUNCIONAMENTO DO CÉREBRO AO LONGO DA VIDA

ediPUCRS
PORTO ALEGRE
2021

© EDIPUCRS 2021

CAPA Thiara Speth

DIAGRAMAÇÃO Maria Fernanda Fuscaldo

REVISÃO Poá Comunicação

ILUSTRAÇÕES E ICONES "Icon made by Pixel perfect from www.flaticon.com", "Icon made by Freepik from www.flaticon.com", "Icon made by Smashicons from www.flaticon.com"

Edição revisada segundo o novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

E61 Entendendo o funcionamento do cérebro ao longo da vida / Magda Lahorgue Nunes, Jaderson Costa da Costa, Draiton Gonzaga de Souza organizadores. – Porto Alegre : EDIPUCRS, 2021.
211 p.

ISBN 978-65-5623-143-3

1. Neurociências. 2. Cérebro - Fisiologia. 3. Cérebro. I. Nunes, Magda Lahorgue. II. Costa, Jaderson Costa da. III. Souza, Draiton Gonzaga de.

CDD 23. ed. 612.8233

Lucas Martins Kern CRB-10/2288
Setor de Tratamento da Informação da BC-PUCRS.

Todos os direitos desta edição estão reservados, inclusive o de reprodução total ou parcial, em qualquer meio, com base na Lei nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998, Lei de Direitos Autorais.

Editora Universitária da PUCRS

Av. Ipiranga, 6681 – Prédio 33
Caixa Postal 1429 – CEP 90619-900
Porto Alegre – RS – Brasil
Fone/fax: (51) 3320 3711
E-mail: edipucrs@pucrs.br
Site: www.pucrs.br/edipucrs

SUMÁRIO

PREFÁCIO 9

APRESENTAÇÃO 11

1 OS CAMINHOS PARA A CURA...
CONHECIMENTO, PESQUISA E INOVAÇÃO 13
JADERSON COSTA DA COSTA

2 ENTENDENDO COMO O CÉREBRO SE FORMA DURANTE A GRAVIDEZ: OS PRIMEIROS 1000 DIAS DE VIDA 23
MAGDA LAHORGUE NUNES

3 ENTENDENDO O DESENVOLVIMENTO DO
CÉREBRO DA CRIANÇA: CÉREBRO E COGNIÇÃO 37
DANIELLE IRIGOYEN DA COSTA
LUCIANA SCHERMANN AZAMBUJA
AUGUSTO BUCHWEITZ

4 ENTENDENDO COMO FUNCIONA O CÉREBRO DO ADULTO

4.1 COGNIÇÃO 61
LUCAS PORCELLO SCHILLING
MIRNA WETTERS PORTUGUEZ

4.2 SISTEMAS SENSITIVO E MOTOR 67
JEFFERSON BECKER

4.3 LINGUAGEM: DA ADULTEZ À SENESCÊNCIA 79
SABINE POSSA MARRONI
DANIELLE IRIGOYEN DA COSTA
MIRNA WETTERS PORTUGUEZ

4.4 MEMÓRIA 89
CRISTIANE R. G. FURINI

5 O ENVELHECIMENTO E O CÉREBRO 99
WYLLIANS VENDRAMINI BORELLI
LUCAS PORCELLO SCHILLING
MIRNA WETTERS PORTUGUEZ

6 ENTENDENDO O CÉREBRO QUANDO ESTAMOS DORMINDO 111
CAMILA DOS SANTOS EL HALAL
MAGDA LAHORGUE NUNES

7 ENTENDENDO O CÉREBRO QUANDO ELE É AGREDIDO E/OU PASSA A NÃO FUNCIONAR ADEQUADAMENTE

7.1 PROBLEMAS NA GESTAÇÃO, NO PARTO E NO PERÍODO NEONATAL 121

FELIPE KALIL NETO

FERNANDA DE OLIVEIRA SCHMIDT

7.2 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL 127

LUIZ CARLOS PORCELLO MARRONE

ANTÔNIO CARLOS HUF MARRONE

7.3 A GÊNESE DAS EPILEPSIAS 135

ANDRE PALMINI

7.4 DOENÇAS DESMIELINIZANTES DO SISTEMA NERVOSO 145

DOUGLAS KAZUTOSHI SATO

CÁSSIA ELISA MARIN

7.5 TRANSTORNO POR USO DE SUBSTÂNCIA: ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS E IMPLICAÇÕES DO ESTRESSE E TRAUMA AO LONGO DO DESENVOLVIMENTO 155

JOÃO PAULO OTTOLIA NIEDERAUER

THIAGO WENDT VIOLA

RODRIGO GRASSI-OLIVEIRA

8 NEUROIMAGEM E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA 167

RICARDO BERNARDI SODER

BRUNO HOCHHEGGER

9 ENTENDENDO COMO OS RADIOFÁRMACOS PODEM AJUDAR A DESVENDAR AS DOENÇAS DO CÉREBRO 187
CRISTINA S. MATUSHITA
LOUISE M. HARTMANN

10 A QUESTÃO DO SER HUMANO: DA IMAGEM DE DEUS À NEUROIMAGEM 201
DRAITON GONZAGA DE SOUZA

SOBRE OS AUTORES 209

PREFÁCIO

O presente volume reúne trabalhos escritos por especialistas na área de neurociência, que procuraram apresentar temas complexos de suas respectivas áreas de ensino e pesquisa, em uma linguagem acessível a um público não iniciado no jargão científico. Portanto, trata-se de divulgar amplamente os avanços da neurociência, sem vulgarizar os enormes avanços dessa área nas últimas décadas, em grande parte possibilitados pelo avanço tecnológico.

A ideia surgiu de um diálogo com os colegas do Instituto do Cérebro do RS (InsCer-PUCRS), especialmente com o prof. Dr. Jaderson Costa da Costa e com a profa. Dra. Magda Lahorgue Nunes, numa visita ao InsCer, durante a qual acompanhei o embaixador da Alemanha, Dr. Georg Witschel, e o cônsul-geral da Alemanha, Dr. Thomas Schmitt, em 2019. Sentiu-se a necessidade de propiciar ao público interessado, especialmente ao pertencente à área de ciências humanas e sociais, uma introdução a questões relacionadas à neurociência, haja vista o cérebro ser onipresente na vida humana, desde a vida intrauterina até o acaso da existência.

Registre-se nosso agradecimento especial a todos os colaboradores(as), que, não obstante a grande carga de atividades que têm, dedicaram tempo precioso à elaboração dos textos da coletânea, com especial destaque ao admirável e eficiente empenho de Flávia

Regina Polo. Expressamos, por fim, nossa gratidão à Editora da PUCRS (Edipucrs), que acolheu com entusiasmo a ideia de publicar esse volume comemorativo do aniversário de existência e de excelência do InsCer. O aniversariante, o Instituto do Cérebro do RS, é um cartão de visita da ciência brasileira, como destacaram dois renomados neurocientistas alemães que o visitaram: o prof. Dr. Manfred Spitzer (Universidade de Ulm) e o prof. Dr. Hans-Christian Pape (Universidade de Münster), presidente da Fundação Alexander von Humboldt. prof. Pape destacou que os trabalhos realizados no InsCer estão no nível das pesquisas realizadas nos maiores centros universitários em âmbito mundial.

Ad multos annos!

Prof. Dr. phil. Dr. jur. Draiton Gonzaga de Souza
Decano da Escola de Humanidades da PUCRS

APRESENTAÇÃO

Em 2021, ano em que o Instituto do Cérebro (InsCer) completa seu 9.º aniversário de fundação e que, mesmo com a pandemia, conseguimos concluir e inaugurar nosso projeto de ampliação, consideramos importante mostrar à comunidade o que faz este ser um instituto de pesquisa com renome internacional, motivo de orgulho na nossa Universidade.

Reunimos nossos pesquisadores e surgiu a ideia de, por meio de um livro, mostrarmos o que fazemos aqui: pesquisa, ensino e assistência voltados a solucionar os problemas do cérebro.

Assim foi construída esta obra que tem por objetivo traduzir ao público geral o conhecimento sobre o cérebro e as doenças que podem afetar o seu funcionamento.

O livro é dividido em capítulos em que os autores explicam aspectos do desenvolvimento normal do cérebro ao longo da vida, da gestação ao envelhecimento, além de mostrar a importância da pesquisa, não somente para desvendar os mecanismos do funcionamento cerebral, mas também para entender como o cérebro adoece e desenvolver novos tratamentos. De que forma cérebro funciona durante o sono e como processa conceitos éticos-filosóficos igualmente são temas abordados na obra. Quando o cérebro é agredido por alguma doença e passa a não funcionar adequadamente (problemas

na gestação e parto/período neonatal, acidentes vasculares, epilepsia, doenças desmielinizantes e situações de risco, estresse, trauma, adição a drogas, pandemias) também é tema de discussão dos autores. Exames de neuroimagem e radiofármacos nos auxiliam a desvendar as doenças do cérebro e, por isso, relatamos nossa experiência, aqui no InsCer, em desenvolver novas tecnologias na investigação.

Os organizadores

1 OS CAMINHOS PARA A CURA... CONHECIMENTO, PESQUISA E INOVAÇÃO

Jaderson Costa da Costa

Os caminhos que podem nos levar à descoberta da cura das doenças passam pelo conhecimento, pela ciência e pelo desenvolvimento técnico-científico. Recentemente, durante a pandemia que se espalhou pelo mundo, com número elevado de mortes e com forte impacto físico, mental, social e econômico, a esperança que

manteve viva a determinação de vencer este flagelo – COVID-19 – veio da ciência, que aportou conhecimento sobre o vírus, buscou medicamentos eficazes e, em um esforço internacional, nos trouxe várias vacinas em tempo recorde! Vamos iniciar a leitura deste texto sobre os caminhos para a cura, explicando os três pilares da ciência: conhecimento, pesquisa e inovação.

O que é conhecer?

De modo simples, pode-se dizer que conhecer é quando entendemos, compreendemos e aprendemos algo por meio da experiência ou do raciocínio e, a partir dele, conseguimos sistematizar e organizar o pensamento. Nesse sentido, três elementos são necessários para que haja conhecimento:

a) o indivíduo, que é quem busca o conhecimento;

b) o objeto, aquilo que se investiga para conhecer. No momento atual buscamos o conhecimento sobre a pandemia e o coronavírus Sars-Cov-2 (COVID-19);

c) o processo mental – o pensar – que permitirá desenvolver ideias ou conceitos. Podemos simplificar dizendo que este é nosso maior e melhor instrumento: o cérebro humano. E aí entendemos a importância da educação e formação de jovens na arte de buscar o conhecimento!

Uma das características cerebrais que diferencia o homem dos animais é a nossa capacidade de imaginar, problematizar e relacionar

(associar) diferentes informações que nos levem à solução (ação) para um determinado problema. Se estamos preocupados, por exemplo, com a doença de Alzheimer, vamos aprofundar o conhecimento sobre essa enfermidade, ver as diversas relações entre as informações disponíveis e, assim, estabelecer nossa estratégia para a busca de soluções.

Pensar, sentir, problematizar e agir são ações importantíssimas no processo de conhecer, produzir informações, conhecimentos e saberes (Figura 1).

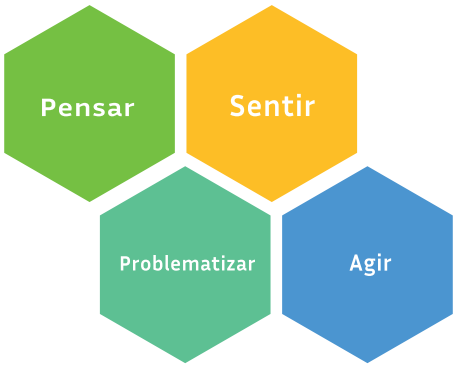


Figura 1. Pensar, sentir, problematizar e agir.
Fonte: Elaboração própria (2021).

Podemos organizar o conhecimento e saberes, simplificadamente, em:

a) o saber da vida;

b) o conhecimento mítico;

c) o conhecimento teológico;

d) o conhecimento filosófico;

e) o conhecimento científico;

f) o conhecimento técnico.

O propósito deste capítulo é falar de ciência (neurociência) e a busca da cura dos transtornos do cérebro.

Mas o que é ciência? O termo ciência (em latim *scientia)* significa "saber, estar instruído, ter um conhecimento teórico ou prático de alguma coisa". A ciência é um tipo de conhecimento e uma forma de acesso à verdade, fazendo-se necessária a existência de um método científico. Em outras palavras, utilizamos a nossa capacidade de pensar, raciocinar de modo organizado, utilizando os procedimentos de verificação, baseados na metodologia científica. O ser humano é capaz de produzir diversos tipos de informações, conhecimentos e saberes. E disso ele é capaz porque pensa, problematiza, raciocina, julga, avalia, decide e age no mundo.

O que é método científico? Para que um conhecimento possa ser considerado científico, faz-se necessário identificar as operações mentais e as técnicas que permitam a sua verificação, ou seja, devemos utilizar o método que possibilite adquirir o conhecimento e que permita que os resultados obtidos possam ser avaliados e confirmados por outros pesquisadores. O método científico é o caminho que a ciência utiliza e está fundamentado na experimentação, que permite testarmos hipóteses e chegarmos a conclusões. A ciência busca explicar o *como* e *quando* ocorre um fenômeno, ordenando (sistematizando) o conhecimento disponível de determinados fenômenos observados e, se possível, prevendo determinadas condições (Quadro 1).

Etapas do Método Científico	Características
1. Observação	Inicia com a coleta de informações: **Observação qualitativa**: quando as informações obtidas não incluem dados numéricos. **Observação quantitativa**: utiliza instrumentos e resultam em medidas.
2. Questionamento	Ao observar a repetição de uma propriedade ou características do fenômeno, formulam-se perguntas.
3. Hipóteses	As hipóteses tem como objetivo explicar as observações e, por isso, nas tentativas de desvendar o fenômeno mais de uma hipótese pode ser fomulada.
4. Experimentos	A atividade experimental avalia o sistema em estudo e verifica as condições práticas para que o fenômeno ocorra e possa ser reproduzido.
5. Resultados	A reunião dos dados obtidos juntamente com as interpretações realizadas vão validar as informações para justificar a hipótese e explicar o fenômeno.
6. Conclusão	Com base na observação, formulação de hipóteses, experimentos e resultados obtidos, é possível que se construa uma teoria, lei ou princípio. **Teoria:** explica a observação feita e pemite previsões a partir de um modelo criado. **Lei:** relaciona matematicamente as grandezas estudadas nos experimentos. **Princípio:** generaliza as regularidades verificadas nos experimentos.

Quadro 1. Etapas do método cientifico e suas características

Fonte: Elaboração própria (2021).

Agora, vamos descrever o processo de pesquisa em saúde e a procura da cura das doenças. A saúde necessita de um sistema de inovação no qual as atividades de pesquisa e inovação buscam novos produtos (medicamentos, instrumentos etc.) e serviços utilizados para diagnosticar, tratar e recuperar a saúde das pessoas. Nosso sistema de inovação é o Instituto do Cérebro do RS (InsCer), onde desenvolvemos as atividades de pesquisa e de inovação.

O que é pesquisa?

É a investigação que visa encontrar, de modo sistemático e demonstrável, a resposta a uma pergunta ou a solução de um problema e chegar a novas conclusões. Como se organiza a pesquisa científica? A pesquisa científica pode ser básica (experimental), desenvolvida em laboratórios, ou pode ser clínica. Mas hoje se fala muito na pesquisa translacional, que é o processo de aplicar ideias, percepções e descobertas geradas pela pesquisa científica básica no tratamento ou na prevenção de doenças de seres humanos. Em outras palavras, é aquela pesquisa básica que explora a possibilidade de futura aplicação na clínica. É importante lembrar que a pesquisa básica e a clínica são igualmente importantes, inseparáveis e se interpenetram. Lembrando as palavras de Louis Pasteur, notável químico francês que revolucionou a ciência no século XIX: "Não existem duas ciências. Existe ciência, e a aplicação da ciência, e essas duas estão interligadas".

As pesquisas clínicas são estudos realizados com seres humanos para medir os parâmetros de segurança e eficácia de novos medicamentos, sendo essencial para a chegada de novas alternativas terapêuticas no mercado. Pesquisa clínica, ensaio clínico ou estudo clínico são os termos utilizados para denominar um processo de investigação científica envolvendo seres humanos. Os critérios para realizar uma pesquisa clínica são rigorosos, tendo que ser aprovados pelos comitês científicos, de ética em pesquisa e asseguradas todas as informações aos indivíduos: proteção de dados e identidade, assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, e proteção do paciente, monitorados pelo comitê de ética em pesquisa. Esses ensaios clínicos são divididos em fases 1, 2, 3 e 4, que também costumam ser escritas como fases I, II, III e IV, de acordo com a quantidade de participantes e os objetivos específicos de cada etapa. Esse é um processo longo, consumindo em média seis a sete anos. Para termos uma ideia, o tempo necessário para desenvolver um estudo fase 1 é, aproximadamente, de um a dois anos e, para as fases 2 e 3 são necessários mais dois a três anos para cada etapa (Figura 2).

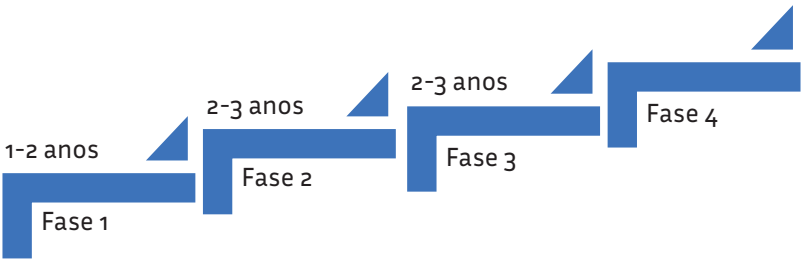


Figura 2. Fases dos ensaios clínicos.
Fonte: Elaboração própria (2021).

No estudo fase 1, o medicamento é avaliado pela primeira vez em um pequeno grupo de voluntários (de 20 a 100 pessoas) geralmente sadios e que não tem a doença para a qual o medicamento está sendo estudado. O objetivo é estabelecer a segurança, a tolerabilidade e como o produto é absorvido, que concentrações atinge no sangue e como é excretado pelo organismo. Na fase 2, participam cerca de 100 a 300 indivíduos que têm a doença ou condição para a qual o medicamento está sendo testado e avalia-se a segurança a curto prazo, a dose-resposta e a eficácia do novo medicamento. O estudo fase 3 é realizado em vários centros de pesquisa (estudo multicêntrico) e envolve número bem maior de pacientes (milhares), dependendo do tipo de medicamento e estudo. É muito comum que esses estudos sejam randomizados, ou seja, os pacientes são divididos aleatoriamente, por sorteio, para os grupos controle (medicamento padrão ou placebo) ou grupo experimental (medicamento em teste). Um placebo é um tratamento sem ingrediente ou princípio ativo ou medicamento. Os estudos fase 4 são realizados após a comercialização e são conduzidos para fornecer informações sobre a eficácia e a segurança dos medicamentos em um grande número de pacientes. Agora podemos entender o que foi o esforço dos pesquisadores e o substancial investimento financeiro para que, em menos de um ano, fossem disponibilizadas vacinas para o COVID-19, seguindo todas as etapas da investigação clínica e todos os protocolos científicos e éticos. Vejam, a pesquisa necessita de pesquisadores, os "cérebros" desse processo, mas, também, de ambiente de pesquisa e inovação, de liderança e de investimentos.

E a inovação?

A inovação gera valor para a sociedade através de um produto, processo ou serviço existente ou novo. Vivemos em um período de grandes desafios: a demanda por cuidados de saúde e a carga da doença estão aumentando, a população está envelhecendo e enfrentamos a ameaça de doenças infecciosas emergentes como, neste momento, a pandemia por COVID-19. Infelizmente, ainda sofremos a ameaça de redução dos já escassos financiamentos para pesquisa, que se apresenta como mais um obstáculo à pesquisa e desenvolvimento de novas tecnologias e soluções para a saúde. Mas devemos superar os obstáculos, estarmos preparados para as transformações na sociedade para continuarmos com a missão de formar jovens cientistas para que participem do esforço internacional na busca do bem-estar da humanidade.

Pesquisa desenvolvida em rede, com a participação de diferentes centros de pesquisa e desenvolvimento, de modo a aumentar a eficiência na obtenção dos resultados esperados, com esse horizonte, o Instituto do Cérebro do RS desenvolve e colabora com outros centros nacionais e internacionais na pesquisa de marcadores de diagnóstico,

processos em saúde, medicamentos e novos produtos. Cumprindo com a sua missão, inspirada no carisma e nos valores maristas de promover o cuidado com a vida, por meio da inovação, ensino, pesquisa e assistência, em prol da saúde e do bem-estar das pessoas.

Leitura recomendada

HAYNES, R. Brian; SACKETT, David L.; GUYATT, Gordon H.; TUGWELL, Peter. *Epidemiologia Clínica*. Como realizar pesquisa clínica na prática. Porto Alegre: Artmed, 2008.

HULLEY, Stephen B.; CUMMINGS, Steven R.; BROWNER, Warren S.; GRADY, Deborah; NEWMAN, Thomas B. *Delineando a Pesquisa Clínica*. Uma abordagem epidemiológica. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.

O GRANDE Livro de Ciências do Manual do Mundo: Anotações incríveis e divertidas para você aprender sobre a vida, o Universo e tudo mais. Ilustrações de Chris Pearse; Tradução de Cláudio Biasi. Rio de Janeiro: Sextante, 2019.

2 ENTENDENDO COMO O CÉREBRO SE FORMA DURANTE A GRAVIDEZ: OS PRIMEIROS 1000 DIAS DE VIDA

Magda Lahorgue Nunes

Como as estruturas do sistema nervoso central se desenvolvem durante a gestação

A formação do sistema nervoso central (SNC) inicia em torno do 18.º dia embrionário. As primeiras células nervosas surgem em função do espessamento que ocorre na membrana ectodérmica (externa) do embrião. Esse espessamento origina a **placa neural**, que dará origem a todas as estruturas do sistema nervoso. Em torno da 3.ª ou 4.ª semana embrionária, as bordas laterais da placa neural, situadas na parte dorsal do embrião, passam por um processo de dobradura e começam a se fechar, formando assim o **tubo neural** e as **cristas neurais**. O tubo neural dará origem ao cérebro e medula espinal e as cristas neurais aos gânglios e raízes posteriores. Depois ocorre o **desenvolvimento cerebral** propriamente dito com a diferenciação dos **hemisférios** e estruturas subcorticais (2.º ao 3.º mês de gestação). A seguir ocorre a **proliferação neuronal**, isto é, a multiplicação dos neurônios, em número e tamanho, que vai definir o volume cerebral (3.º ao 4.º mês) e a **migração neuronal** (3.º ao 5.º mês), onde os neurônios saem da sua matriz geradora e formam a substância cinzenta. As duas últimas fases iniciam no período gestacional, mas continuam até alguns anos após

o nascimento, são elas a **organização**, onde ocorre o alinhamento das camadas de neurônios corticais e o desenvolvimento das estruturas que vão possibilitar as conexões cerebrais (sinapses); e a **mielinização**, que é a formação de uma camada de gordura (mielina) que vai facilitar a transmissão das informações através dos axônios (Figuras 1 e 2).

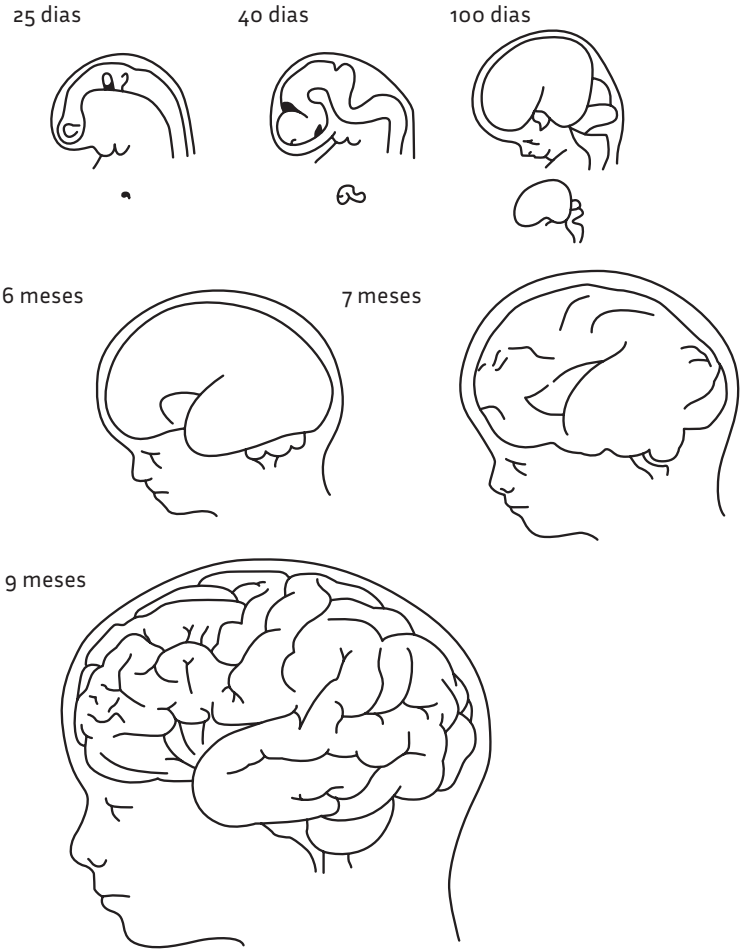


Figura 1. O desenvolvimento anátomo-estrutural do sistema nervoso central do feto ao recém-nascido. Nesta ilustração podemos acompanhar uma visão global do desenvolvimento do SNC de acordo com os dias de

gestação. No 25.º dia temos o tubo neural. No 40.º, as dobraduras e segmentação desse tubo. No 100.º, os hemisférios definidos e as estruturas subcorticais. No 6.º mês, o cérebro já formado. No 7.º mês, o cérebro já com giros e circunvoluções. No 9.º mês, o SNC todo formado.
Fonte: Adaptado de Barkovich JA. Pediatric Neurimaging. 4. ed.; Lippincott Williams &Wilkins; 2005. 976 p.

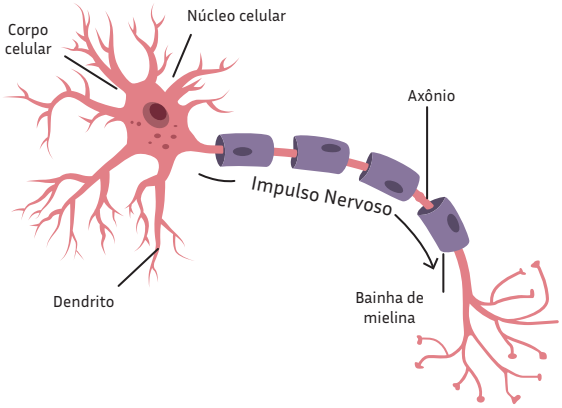


Figura 2. Representação gráfica do neurônio. Representação de um neurônio com as suas partes, os dendritos fazem as conexões e os axônios transmitem as informações.[1]

Situações que podem alterar o desenvolvimento normal do Sistema Nervoso Central durante a gestação

Malformações congênitas que afetam as estruturas do SNC podem ocorrer em qualquer uma das fases do desenvolvimento fetal, durante a gestação, muitas das quais são incompatíveis com a vida, levando ao aborto espontâneo ou ao natimorto. Algumas podem levar a sequelas que terão repercussão durante toda a vida, como

[1] Elaborado com base no site https://mundoeducacao.uol.com.br/biologia/neuronios.htm.

por exemplo a exposição de parte da medula ou do encéfalo por uma falha do fechamento do tubo neural, ou a microcefalia, que ocorre quando temos um insulto na fase de proliferação.

São múltiplos os fatores que podem influenciar negativamente o desenvolvimento normal, desde doenças com base genética, infecções congênitas, alterações metabólicas, alterações vasculares (hemorragia ou isquemia cerebral intrauterina), exposição a medicamentos (fármacos antiepilépticos, metadona, alguns antidepressivos), álcool, drogas ilícitas (cocaína, heroína), radiação, entre outros.

O crescimento e o desenvolvimento nos dois primeiros anos de vida

Durante esse período, tanto o crescimento, que por definição é um processo biológico de multiplicação e aumento do tamanho celular, e que pode ser medido em termos ponderais (peso e altura), quanto o desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), que se caracteriza pela aquisição de novas habilidades (sentar, engatinhar, andar, segurar algo, o desenvolvimento da linguagem e, posteriormente, o raciocínio, a memória e o aprendizado), ocorrem de forma acelerada.

O DNPM é um processo de diferenciação contínuo e ordenado, definido por padrões de comportamento que acompanham as diversas modificações do ser humano no decorrer de sua vida. Avalia-se o desenvolvimento através da evolução dos padrões comportamentais, que são uma resposta definida do sistema neuromotor a uma situação específica. Esses padrões relacionam-se com idade cronológica e são indicadores da integridade e maturidade do SNC. Na avaliação do DNPM, nos primeiros anos de vida, observam-se

os seguintes padrões comportamentais: a) adaptativo (capacidade de organização dos estímulos e percepção das relações, precursor da inteligência); b) motor (reações posturais, equilíbrio, marcha); c) motor-fino (uso das mãos e dedos, coordenação); d) linguagem (envolvendo todas as formas de comunicação); e e) pessoal–social (reações da criança ao ambiente, socialização).

É possível avaliar o DNPM do nascimento aos primeiros anos de vida através de escalas de triagem ou de diagnóstico. Essas escalas são construídas em função da evolução dos padrões comportamentais e incluem a sequência do desenvolvimento relacionada à idade cronológica.

Outro aspecto fundamental é lembrar que metade do crescimento do cérebro ocorre até o segundo ano de vida, período em que ocorrem as maiores aquisições cognitivas. Uma interessante campanha lançada pelo Fundo das Nações Unidas para a Infância (Unicef) mostra que, nos primeiros mil dias, as células cerebrais podem fazer até mil novas conexões a cada segundo – uma velocidade única na vida. Essas conexões contribuem para o desenvolvimento neuropsicomotor.

A Figura 3 mostra sinais de alerta que sugerem que algo está errado na sequência do desenvolvimento. O reconhecimento desses sinais de forma precoce possibilita o estabelecimento de medidas preventivas (estimulação) e diagnósticas e deve fazer parte das consultas de puericultura nas unidades básicas de saúde.

Área Desenvolvimento	6m	9m	12m	18m	
Socioemocional	Não sorri.	Não compartilha emoção em relação a terceiros usando expressão facial ou contato visual.	Não reconhece que tem alguma pessoa próximo. Não participa de jogos interativos (ex.: rolar bola, se esconder).	Falta de interesse em brincar com outras pessoas.	
Linguagem/ Comunicação	Não iniciou a balbuciar (aaaahh, oooohhh).	Não se comunica por gestos (apontando, indicando, abanando). Não consegue silabar (gugu, dada).	Não balbucia com entonação de conversa. Não responde a palavras familiares (papai, mamãe, mamadeira).	Não fala palavras claramente. Não entende perguntas ou ordens simples (ex.: onde está a bola).	
Cognição, motor fino, autocuidado	Não tenta pegar e não sustenta objetos. Mãos muito fechadas. Não explora objetos com as mãos, olhos ou boca. Não une as mãos na frente do corpo	Não segura objetos. Não entrega objeto quando solicitado. Não consegue transferir brinquedo /objeto de uma para a outra.	Não leva alimentos à boca ou segura mamadeira / caneca. Não consegue pegar objetos pequenos no movimento de pinça (unindo indicador e polegar).	Não rabisca com lápis. Não tenta empilhar blocos após demonstração.	
Motor amplo	Não sustenta cabeça ou se apoia nos braços quando está de barriga para baixo. Não sustenta cabeça/pescoço quando sentado com apoio.	Não rola. Não se senta sem apoio. Não se movimenta (ex.: engatinha, rasteja). Não apoia peso nas pernas quando colocado em pé com apoio.	Não tem mobilidade independente Não tenta impulso para levantar-se, necessita de suporte.	Não fica em pé sozinho. Não tenta caminhar sem apoio.	

Figura 3. Sinais de alerta para problemas no desenvolvimento.
Fonte: Modificado de "Red Flags Early Identification Guide for children aged birth to five years" do Hospital Children's Health Queensland Hospital and Health Service.

	2a	3a	4a	5a	Qualquer idade
	Uso inadequado dos brinquedos. Até ou derruba ao invés de fazer sua função. (ex.: não constrói com cubos ou nina boneca).	Não apresenta interesse em interagir ou brincar com outra criança Dificuldade em reconhecer sentimentos em si mesmo e nos outros (ex: tristeza, felicidade)	Não se interessa em ou é incapaz de brincar em cooperação.	Brinca de forma diferente de seus colegas.	Pais preocupados com DNPM. Perda de habilidades previamente adquiridas. Ausência de resposta a estímulo visual ou sonoro. Pouca interação com adultos ou outras crianças. Ausência de contato visual (ou contato limitado). Diferença no tono muscular, força ou qualidade dos movimentos de um lado para o outro do corpo. Hipotonia (músculos muito moles, flácidos) ou hipertonia (muito rígidos, tensos) com impacto na função motora e/ou no desenvolvimento global.
	Não aprende novas palavras. Não faz frases curtas (duas palavras, ex.: me dá, eu quero).	Linguagem de difícil compreensão mesmo para familiares. Não faz frases simples.	Linguagem de difícil compreensão Não consegue seguir ordem dupla (ex.: lava as mãos e se senta para comer).	Dificuldade de relatar aos pais algum problema. Não responde perguntas numa conversa simples (Qual o seu nome? O que você assiste na TV?).	
	Não tenta comer com colher/garfo ou ajudar no se vestir.	Não tenta efetuar habilidades cotidianas de autocuidado (como se alimentar ou vestir). Dificuldade em manipular objetos pequenos (ex.: enroscar).	Não tem controle de esfíncter diurno. Não consegue desenhar círculos ou linhas.	Professores expressam preocupação sobre a capacidade escolar. Não consegue completar rotinas do dia a dia, como se alimentar ou se vestir. Não faz desenhos simples (ex.: figura humana em palito).	
	Não caminha sozinho. Não sobe ou desce degraus mesmo com apoio.	Não sobe ou desce degraus sozinho. Não corre ou pula.	Não é capaz de caminhar, correr, subir, pular, usar escadas sozinho com confiança. Não é capaz de pegar, atirar ou chutar uma bola.	Não é capaz de caminhar, correr, subir, pular, usar escadas sozinho com confiança Não é capaz de saltar cinco vezes em uma perna e ficar parado em uma perna por cinco segundos.	

O que são os primeiros 1000 dias de vida?

Os primeiros 1000 dias de vida foi a denominação dada a uma campanha lançada nos Estados Unidos em 2010 e liderada pela ex-senadora Hillary Rodham Clinton, na época em que ocupava o cargo de secretária de estado do governo Barack Obama. Essa campanha teve a parceria do governo Irlandês e de várias entidades ou associações sem fins lucrativos (Bill & Melinda Gates Foundation, Bread for the World, CARE, Concern Worldwide, the Global Alliance for Improved Nutrition). A iniciativa foi baseada no conhecimento científico inovador que identificou este período, que vai do início da gravidez até os dois anos de idade, como uma janela de oportunidade única para intervenções com impacto a longo prazo na saúde e no desenvolvimento futuro de crianças e sociedades. Entre esses estudos destaca-se o de James Heckman, que recebeu o Prêmio Nobel de Economia em 2000, mostrando que a taxa de retorno para cada dólar investido em capital humano é maior quanto mais precoce for a intervenção. Esse crédito ocorre em função da diminuição dos índices de violência, de evasão escolar e de gastos com o tratamento de doenças evitáveis (Figura 4).

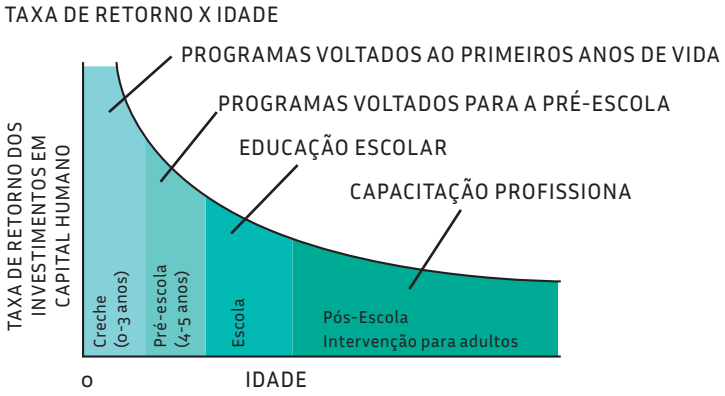


Figura 4. Tabela de retorno ao investimento em capital humano. Esta figura ilustra a chamada equação de Heckman, onde cada dólar investido na primeira infância traz um retorno de 7 dólares para o desenvolvimento do país.
Fonte: Modificado de Heckman J. (2006).

A ideia inicial da campanha era a de globalmente garantir uma nutrição adequada para mulheres em idade reprodutiva e para crianças pequenas. A Organização Mundial de Saúde (OMS) evidencia que uma nutrição adequada na primeira infância melhora o desempenho escolar, o que pode impactar positivamente o Produto Interno Bruto de um país. Dessa forma, quanto antes se investir na criança, melhor será o resultado individual e o retorno para a sociedade. Em 2015, o foco foi expandido para além da nutrição, envolvendo o bem-estar de uma maneira mais geral, a qualidade da relação mãe-filho e o meio ambiente onde a criança vive.

Iniciar a contagem dos 1000 dias na gravidez é proposital, pois a qualidade da gestação impacta na saúde física e emocional do feto. Os cuidados nesse período iniciam com a necessidade de um pré-natal adequado, onde deve ocorrer um acompanhamento da saúde da gestante e da sua nutrição. O desenvolvimento neurológico também é muito intenso na vida intrauterina e pode sofrer a influência de fumo, drogas e medicamentos ingeridos pela mãe (Figura 5).

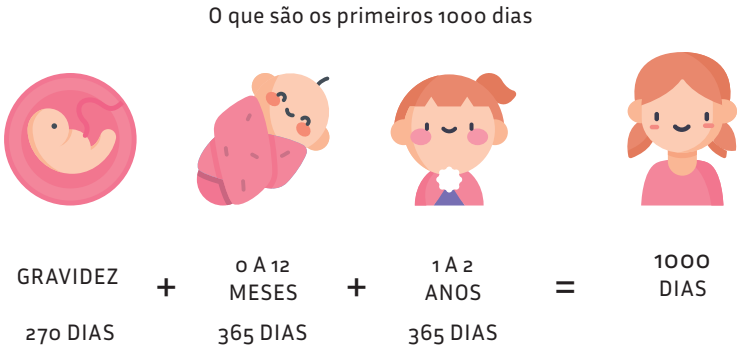


Figura 5. Como se calcula os primeiros 1000 dias. Esta figura ilustra o cálculo dos 1000 dias.[2]

[2] Imagem adaptada de UNICEF – The first 1000 days of life: The brain ´s window of opportunity [Internet]. Disponível em: https://www.unicef-irc.org.

Quais são os três aspectos fundamentais da campanha 1000 dias?

Nutrição

Sabe-se que a nutrição adequada tem um papel fundamental no desenvolvimento de uma criança. Uma alimentação adequada durante a gestação, associada ao aleitamento materno, à correta introdução da alimentação complementar e à manutenção de bons hábitos alimentares é requisito básico para o crescimento e o desenvolvimento infantil. Segundo a OMS, considera-se alimentação apropriada para os primeiros 1000 dias: uma dieta equilibrada da mãe na gravidez, o aleitamento materno exclusivo pelo menos nos seis primeiros meses de vida do bebê e, a partir daí, a introdução de alimentos, como água, sucos, chás e papinhas. Por outro lado, maus hábitos alimentares ou ingesta calórica insuficiente podem causar danos irreversíveis ao cérebro em desenvolvimento, tornando mais difícil para uma criança e a sua família sair da pobreza, pois existe um risco mais elevado de problemas de aprendizagem e abandono escolar, impedindo uma vida melhor. A má nutrição também pode facilitar a ocorrência de doenças crônicas, tais como obesidade e diabetes, situações que levam a gastos de saúde por toda a vida. Estudos na área da neurociência nutricional do desenvolvimento já evidenciaram que uma deficiência precoce de nutrientes (por exemplo ferro e ácido fólico) pode afetar a função cerebral na idade adulta, mesmo após a reposição. Dessa forma, prevenir o déficit nutricional precocemente é muito mais eficaz do que despender em terapias de reposição depois que o déficit tenha ocorrido. Adicionalmente, sabe-se que a genética por si só não é soberana na determinação do potencial de crescimento e desenvolvimento do indivíduo: é claro que parte de nossos genes são influenciados por fatores hereditários, entretanto, uma grande parte é influenciada por fatores ambientais, como medicamentos, estresse, infecções, exercícios e nutrição.

Relação mãe/bebê

Estudos são claros ao afirmar que as experiências vividas na primeira infância influenciam o crescimento de áreas do cérebro relacionadas com a empatia e as emoções. Uma pesquisa realizada por pesquisadores do Instituto do Cérebro do RS em colaboração com o Centro de Desenvolvimento Infantil, da Universidade de Harvard (EUA), utilizando Espectroscopia infra-vermelha, uma técnica que mede o fluxo sanguíneo cerebral, evidenciou que depressão materna e experiências precoces (os bebês eram expostos a figuras de mulheres sorrindo ou com rosto triste) modificam o padrão desse fluxo em áreas cerebrais associadas a questões comportamentais/emocionais, influenciando, assim, o processamento emocional de lactentes normais. Em outro estudo, realizado em parceria com pesquisadores da Universidade de Pelotas (RS), 2222 mães foram avaliadas com o objetivo de verificar se depressão perinatal poderia influenciar na qualidade do sono de seus filhos durante os primeiros meses de vida. Foi observado que as mães com depressão possuem uma percepção equivocada do sono de seus filhos, sendo que estas relataram muito mais queixas de despertares (sono fragmentado) do que o sensor de actigrafia (equipamento que avalia o sono com medidas objetivas) demonstrou.

Baseado em evidências, é correto afirmar que carinho, afeto e contato físico são essenciais para estabelecer e fortalecer os vínculos entre pais e filhos e, inclusive, fortificam o sistema imunológico do bebê. Então, um olhar cuidadoso para as questões da saúde mental materna é fundamental para se garantir uma relação exitosa.

Estimulação adequada e Ambiente favorável

Brincar é uma das atividades fundamentais para o desenvolvimento da criança, e deve ser estimulado desde o nascimento. O simples balançar de um chocalho já é um estímulo lúdico. Em crianças maiores, o ato de brincar favorece a autonomia, a independência e

o convívio social, tornando a criança mais autoconfiante e menos agressiva. Estudos realizados na Universidade Federal de Pelotas (RS) com grande base populacional demonstram que crianças de 2 a 4 anos que têm contato com livrinhos de história, visitam outras pessoas e brincam ao ar livre (praça, parques) têm melhores resultados cognitivos, de memória e de inteligência do que as não são expostas a essas atividades corriqueiras.

O meio ambiente influencia, sim, a genética, e a ciência que estuda esses fenômenos chama-se epigenética.

Proporcionar um meio ambiente favorável nos primeiros anos de vida é muito eficaz e gera menos custos do que tentar reverter os problemas de aprendizagem anos mais tarde.

No Brasil, a campanha dos 1000 dias também mobilizou instituições sem fins lucrativos (como a Fundação Maria Cecilia Vidigal, de São Paulo) e mobilizou a classe política, resultando na aprovação da Lei n. 13.257/16 que instituiu o Marco Legal da Primeira Infância e na ampliação de programas de apoio à primeira infância (Primeira Infância Melhor e Criança Feliz – PIM).

Resumindo, investir na primeira infância deve ser prioridade de todos os governos. A campanha dos 1000 dias teve imensa repercussão global, levando ao desenvolvimento de iniciativas semelhantes em diversos países, todas baseadas na premissa de que uma boa nutrição e o cuidado com a saúde nos primeiros 1000 dias têm um papel protetor, que ajuda a garantir um futuro no qual as habilidades cognitivas, motoras e sociais atingirão um potencial máximo na vida adulta.

Leitura recomendada

Cusick S, Georgioff MK. UNICEF – The first 1000 days of life: The brain ´s window of opportunity [Internet]. Disponível em: https://www.unicef-irc.org.

Halal CS, Bassani DG, Santos IS, Luciana Tovo-Rodrigues L, Del-Ponte B, Silveira MF, Bertoldi AD, Barros FC, Nunes ML. Maternal perinatal depression

and infant sleep problems at 1 year of age: Subjective and actigraphy data from a population-based birth cohort study. J Sleep Res. 2020;00:e13047. https://doi.org/10.1111/jsr.13047.

Heckman J. Skill formation and the economics on investing in disadvantage children. Science. 2006;312:1900-02.

Porto JA, Bick J. Perdue KL, Richards JE, Nunes ML, Nelson CA. The influence of maternal anxiety and depression symptoms on fNIRS brain responses to emotional faces in 5- and 7-month-old infants. Infant Behav Dev 2020;59: 101447. https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2020.101447.

Red Flags Early Identification Guide for children aged birth to five years, Hospital Children's Health Queensland Hospital and Health Service, Australia. [citado em mar. 2021]. Disponível em: https://www.childrens.health.qld.gov.au/wp-content/uploads/PDF/red-flags-a3.pdf.

The Global Picture – 1000 days [Internet]. [citado em mar. 2021]. Disponível em: https://thousanddays.org/the-issues/the-global-picture.

3 ENTENDENDO O DESENVOLVIMENTO DO CÉREBRO DA CRIANÇA: CÉREBRO E COGNIÇÃO

Danielle Irigoyen da Costa
Luciana Schermann Azambuja
Augusto Buchweitz

Neste capítulo, abordaremos o desenvolvimento do cérebro e da cognição da criança, e os desfechos e habilidades que resultam desse processo. Trataremos, também, do papel do ambiente e da aprendizagem nesse período de muita evolução. Abordaremos algumas funções cognitivas como a memória, as funções executivas e a linguagem, assim como os aprendizados, como a habilidade de ler e escrever. Ressaltaremos, ainda, que o desenvolvimento cognitivo e o socioemocional são indissociáveis, um entendimento que a neurociência do desenvolvimento ajuda a estabelecer.

A primeira infância é um período "agitado" e determinante para o desenvolvimento do cérebro e da cognição. Esse período vai do nascimento aos seis anos de vida. O desenvolvimento do cérebro nessa fase envolve processos aparentemente opostos, mas que, na realidade, são complementares: primeiro, a sinaptogênese, que é como uma explosão de nascimentos de bilhões de neurônios e, depois, a poda neural[1], que representa a eliminação de outros tantos neurônios, para tornar o cérebro mais eficiente.

[1] Conexões que não são utilizadas vão sendo desativadas.

Esses anos iniciais representam a primeira janela de oportunidade para a proteção e o estímulo ao desenvolvimento do cérebro. A proteção, por um lado, se dá com nutrição afetiva e alimentar e com segurança, para que se desenrolem os processos naturalmente codificados nos genes que fazem o mapa que será percorrido pelo processo de nascimento e desenvolvimento de neurônios. O estímulo, por outro lado, acontece com o desafio, a novidade e outros aspectos que têm a intenção de elevar o potencial de desenvolvimento.

Os "primeiros mil dias" são cruciais, como são também os períodos de desenvolvimento das crianças bem pequenas, que precede e inclui o período pré-escolar[2]. As pesquisas sobre o desenvolvimento mostram que favorecer a "*saúde do desenvolvimento*" nos primeiros anos proporcionará o crescimento saudável e o desenvolvimento das capacidades e das potencialidades cognitivas. Além disso, as habilidades e os conhecimentos desenvolvidos nos anos iniciais são fundamentais para o desenvolvimento de outros mais complexos (de forma contínua, dinâmica e progressiva), dando "sustentação" e recursos para a *performance* cognitiva futura.

Nesse sentido, oferecer oportunidades de desenvolvimento para a criança nessa etapa, por meio de estímulos[3] que, quando presentes, impulsionam as habilidades motoras, cognitivas e socioemocionais do bebê e da criança pequena, torna-se fundamental. Propiciar à criança a segurança e a devida oportunidade de desenvolvimento também significa prevenir condições médicas e fatores ambientais que possam impactar negativamente em seu desenvolvimento.

---

[2] "Bebês" é a denominação clínica usada em Pediatria para as crianças desde o 28.º dia após o nascimento até os 24 meses de idade. (Ministério da Saúde). "Crianças bem pequenas" se refere a crianças até os 4 anos de idade; podendo, em definições de políticas públicas da pré-escola, incluir ainda as de 5 anos (por exemplo, no Programa Nacional do Livro Didático, do Ministério da Educação).

[3] Estímulos não se restringem a tarefas cognitivas formais ou "memorização" de informações, tampouco ao excesso de brinquedos e de atividades; trata-se de proporcionar um ambiente no qual a criança viva experiências positivas em relação a trocas afetivas, brincadeiras e cuidados básicos de saúde (adequada nutrição, qualidade de sono, vigilância do desenvolvimento, outros).

Funções cognitivas e a base do desenvolvimento

Funções cognitivas operam em sintonia para permitir a aquisição de conhecimentos, realização de tarefas e respostas adequadas a demandas do dia a dia. Algumas das principais funções cognitivas são: a atenção, a memória, as funções executivas e a linguagem; todas essas começam a se desenvolver na primeira infância. Os circuitos cerebrais responsáveis por tais funções serão aperfeiçoados na adolescência, mas as "conexões base" se organizam nos primeiros anos de vida.

Uma base sólida de desenvolvimento cognitivo e socioemocional permite, por conseguinte, desenvolver as funções cognitivas mais sofisticadas, como a capacidade de planejar e antecipar as consequências do que fazemos. Pode-se fazer uma analogia simples entre a formação cerebral e o desenvolvimento cognitivo com o processo que envolve o plantar e o crescimento de uma árvore. Na semente, constam informações sobre o desenvolvimento da árvore, quanto tempo ela levará para crescer, como irá crescer, florescer e dar frutos. Mas as informações na semente não bastam para que a árvore atinja todo o seu potencial; o desenvolvimento é influenciado pela qualidade do solo e dos seus nutrientes, de quantidades adequadas de água e luz solar que, se ausentes no ambiente, podem ser manejados com irrigação e iluminação artificial. A força e a qualidade do desenvolvimento das raízes e do tronco da árvore, suas partes mais fundamentais, por assim dizer, são determinantes para a capacidade de sobrevivência a períodos desafiadores e para a sua capacidade de florescer e dar frutos.

Assim como no exemplo da árvore, o desenvolvimento do cérebro da criança também tem uma espécie de semente que guarda informações genéticas determinantes para o resultado. Esse desenvolvimento depende de proteção e nutrição, em seus primeiros passos, e da contínua oferta de nutrientes nos períodos subsequentes (integração entre biologia e ambiente). Os processos cognitivos mais complexos e que dependem do desenvolvimento saudável, como a comunicação

oral, coincidentemente, também são percebidos como uma espécie de florescer da criança. Isso se torna explícito, por exemplo, quando ela evolui do balbuciar e compreensão simples para uma comunicação e interação mais complexas. Apesar da romantização desse processo, assim como aquele das flores e os frutos, não se trata de mágica. São desfechos de um processo de interações genéticas, de desenvolvimento e ambientais complexas que têm um mapa inicial, mas uma trajetória indefinida. O cérebro humano e as funções cognitivas funcionam da mesma forma, do mais simples para o complexo: a fluidez e a consistência da cognição e da execução de tarefas complexas dependem do desenvolvimento e da nutrição no início desse processo.

Desenvolvimento do cérebro: um mapa sem os detalhes do percurso

O desenvolvimento dos circuitos cerebrais depende de um código genético, que contém o mapa do caminho a percorrer; e do ambiente, em sua forma mais natural, ou seja, que engloba as experiências do indivíduo em seu contato com o meio, também em sua forma mais intencional, digamos, que envolve o ensino e a estimulação que são associados com intencionalidade. Fatores genéticos e experiências interagem e exercem influência em padrões de comportamentos, qualidade de vida e no potencial que, como adulto, se consegue atingir. Se a base, assim como o solo, for sólida, nutrida e segura, o desenvolvimento segue seu curso inicial e se potencializa positivamente. Porém, para além da base, a nutrição do processo precisa ser constante e, por exemplo, se a criança for negligenciada, conexões entre os neurônios não acontecem e podem se perder na poda neural, o que impactará nos desfechos do desenvolvimento e na capacidade de aprendizagem. O desenvolvimento, assim, tem marcos ou referências que indicam o andamento de diferentes aspectos da cognição, como o desenvolvimento da linguagem, de funções cognitivas e motoras.

Pesquisas atuais sobre o desenvolvimento infantil apontam que entre as crianças que apresentam algum atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, cerca da metade são em decorrência da privação de estímulos entre o nascimento e os três anos de vida. Desta forma, ressaltam-se os marcos que indicam o andamento de diferentes aspectos da cognição, como o desenvolvimento da linguagem, de outras funções cognitivas e de habilidades motoras.

O investimento na qualidade do ambiente familiar, social e educacional na primeira infância está associado à evolução do cérebro, que nesta fase acontece em grande velocidade. A explosão de novas sinapses, e a subsequente poda neural daquelas conexões que não são usadas, sublinham a importância deste período. Na primeira infância, por conta do processo de desenvolvimento, o cérebro humano é mais flexível (plástico), então, é capaz de se adaptar com maior rapidez. É pela adaptação do cérebro humano que se dá a aprendizagem. Quando aprendemos, o cérebro se adapta e forma novas conexões. Para algumas habilidades, como a linguagem, a plasticidade do cérebro vai diminuindo significativamente após a primeira infância. São as famosas "janelas de oportunidades"[4] da infância, período em que o investimento é essencial (e oportuno) para sustentar aprendizagens futuras.

E a adolescência?

Apesar de ser um período fora do objetivo principal deste capítulo, cabe salientar que, neste processo contínuo de desenvolvimento, a adolescência é vista como a "segunda janela de oportunidades". O cérebro adolescente também passa por um período de mudanças,

[4] As janelas de oportunidades que acontecem nos primeiros anos de vida são caracterizadas pelos períodos em que o cérebro demanda um certo tipo de estímulo, para criar ou estabilizar algumas estruturas duradouras.

que incluem o amadurecimento das habilidades de autocontrole (basta lembrar a característica impulsiva do comportamento adolescente) e o amadurecimento emocional. É na adolescência, mais do que em qualquer outra fase da vida, que nos importamos mais com a opinião dos pares. Portanto, a segunda janela de oportunidades envolve, em suma, um período de extrema importância para o investimento na educação e na saúde mental; é na adolescência que muitos transtornos da saúde mental podem surgir.

O adolescente e o seu processo de desenvolvimento cerebral são extremamente sensíveis à experiência: o adolescente é sensível aos seus pares. O desenvolvimento socioemocional e o cognitivo, tanto na primeira infância, como na adolescência, andam de mãos dadas; aliás, não faz mais sentido falar em cognição fria e quente, ou em aspectos cognitivos e emocionais, separadamente. Os desenvolvimentos emocional e cognitivo acontecem simultaneamente no cérebro da criança e do adolescente e, portanto, indissociáveis no desenvolvimento saudável. Para entendimento das habilidades e funções, evidentemente, pode-se discutir cognição "fria" e "quente" em separado; isso não significa que funcionam de forma isolada; são duas engrenagens de um mesmo mecanismo e que estão diretamente encaixadas, como a coroa e a catraca da bicicleta que, mesmo diferentes, são essenciais para que o processo de desenvolvimento tenha desfechos mais positivos.

Desenvolvimento cognitivo

O termo *cognição* se refere a um conjunto de habilidades relacionadas à atenção, ao raciocínio, à resolução de problemas, à memória, à linguagem, entre outros. Os estudos do desenvolvimento cognitivo buscam compreender como essas funções se desenvolvem, como, por exemplo, uma criança adquire conceitos e os guarda na memória, em que idade já é capaz de inibir comportamentos e mo-

dular emoções e como vai tornando seu repertório cognitivo mais complexo, acompanhando o crescimento físico. Trata-se, portanto, da capacidade de pensar, apreender e compreender o mundo que nos cerca, a partir do desenvolvimento de diferentes funções. Nas páginas que seguem, abordaremos as funções executivas, a memória e, por fim, a linguagem oral e a aprendizagem da leitura e escrita.

As **funções executivas** são definidas como um grupo de habilidades cognitivas que permitem o direcionamento de comportamentos para alcançar metas, exercer o controle e regular o seu comportamento e todo o processamento de informação, resolver problemas, abandonar estratégias ineficazes em prol de outras mais eficientes e controlar impulsos permitindo mudanças rápidas e flexíveis frente às novas exigências do ambiente. Cabe ressaltar que essas habilidades estão conectadas, de maneira que o desempenho de uma delas afeta diretamente o da outra.

As diferentes funções executivas e as suas trajetórias de desenvolvimento têm início no primeiro ano de vida, mantém-se na adolescência (se intensificando ao final dessa etapa) até a idade adulta (alcançam sua potencialidade máxima apenas no início da idade adulta). Esse longo percurso de desenvolvimento é atribuído à maturação do córtex pré-frontal, uma das últimas áreas cerebrais a amadurecer estruturalmente. É importante destacar que outras regiões cerebrais também são necessárias no processo de formação das funções executivas, como por exemplo o sistema límbico, visto que as regiões pré-frontais possuem interconexões importantes com outras áreas cerebrais.

Essas funções têm como destacada atividade reger comportamentos do ser humano. Em linhas gerais seria como se fossem o maestro de uma orquestra, o general de um exército ou um juiz que avalia a forma como algumas tarefas estão sendo conduzidas e, se necessário, modifica a estratégia para melhor responder às demandas visando adaptação. São funções de grande relevância visto que o desenvolvimento saudável das funções executivas está

associado a um melhor rendimento escolar e realização profissional, bem como ao aperfeiçoamento de competências sociais ao longo da vida. As funções executivas podem ser subdivididas em três grandes categorias, conforme ilustra a figura abaixo.

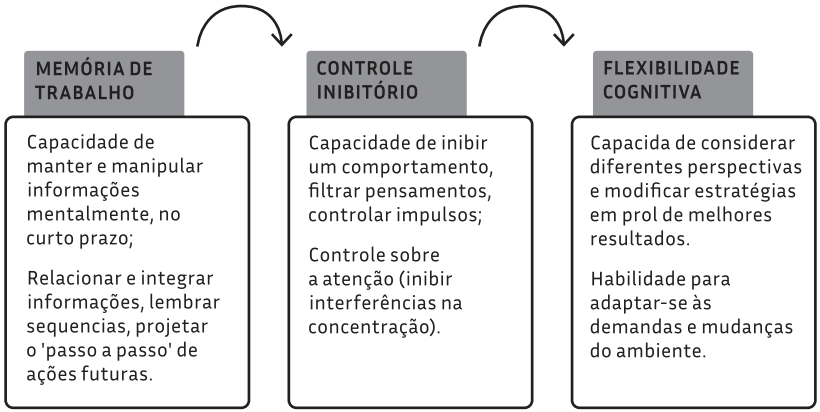


Figura 1. Funções Executivas – 3 categorias principais.
Fonte: Elaboração própria (2020).

Para o pleno desenvolvimento das funções executivas na primeira infância, a inserção em um ambiente familiar saudável e escolar é fundamental. O ambiente em que a criança vive deve ser propício para estabelecer laços afetivos positivos e interações entre os familiares, as pessoas de referência para o cuidado, os educadores e as crianças. Além de proporcionar um ambiente seguro, os adultos também podem utilizar estratégias que promovem diretamente a aquisição gradual das funções executivas.

Atividades e hábitos que podem desenvolver a memória de trabalho da criança, o controle inibitório e a flexibilidade cognitiva no cotidiano, incluem, por exemplo, jogos que utilizam atividade física combinadas com atividade mental, como "morto/vivo" (atenção e con-

trole sobre as ações); quebra-cabeças que estimulam a sustentação da atenção, visão de todo, abstração e capacidade para a resolução de problemas e jogos que envolvem imaginação (como brincar de médico(a), de professor(a), de bombeiro(a) ou de cozinheiro(a)) que estimulam o cumprimento de regras e inibição de impulsos que não se adequem ao papel desempenhado.

O desenvolvimento das funções executivas se dá ao longo da primeira infância, e segue na adolescência e na vida adulta. Estudos indicam que este desenvolvimento começa precocemente, e que dos 3 aos 5 anos de idade há uma janela de oportunidade para um avanço no estímulo das habilidades relacionadas com funções executivas. No Quadro 1 pode-se observar uma síntese do desenvolvimento das funções executivas, de acordo com o período etário e com alguns exemplos de como observá-las e desenvolvê-las no cotidiano.

Função Executiva	Etapa do Desenvolvimento	Como observar e desenvolver
MEMÓRIA DE TRABALHO	7-8 meses: primeiros sinais da memória de trabalho; 9-12 meses: é possível atualizar o conteúdo da memória de trabalho; 3 e 4 anos: surge o controle inibitório, e desenvolvem-se a memória de trabalho, a capacidade de postergar gratificações e a atenção sustentada; 9 anos: memória de trabalho menos sensível a interferências.	Esconder brinquedos: a criança lembra que algo não visível está atrás de outro objeto.

Função Executiva	Etapa do Desenvolvimento	Como observar e desenvolver
CONTROLE INIBITÓRIO	6 meses: Inibição rudimentar - ex.: não tocar em algo que foi instruída a não tocar; 8-10 meses: desenvolvimento inicial da atenção; 9-11 meses: é capaz de lidar com situações que exigem um maior controle dos impulsos, como por exemplo, ver um brinquedo do outro lado de uma janela e saber que ele está inacessível no momento. 4 e 5 anos: reduções das birras; 7 anos: capacidade de ignorar distrações e prestar atenção.	Colocar um doce (ou algo que a criança goste de comer) em frente à criança e explicar que vai se ausentar por algum tempo e que, na sua ausência, ela não deve comê-lo, assim receberá um prêmio (o doce em dobro).
FLEXIBILIDADE COGNITIVA	9-11 meses: procurar objetos além de alcance dos olhos; 3 anos: alterna ações de acordo com as mudanças das regras.	Estimular a criança a se colocar no lugar do outro. Mudar o final de uma história conhecida.

Quadro 1. Desenvolvimento das funções executivas.

Fonte: Elaboração própria (2021).

**Notas*:

1- Alguns autores sugerem que os componentes das FE se dão em sequência ao longo dos anos escolares, aparecendo primeiro a memória de trabalho, depois a capacidade de inibição, as quais, juntas, possibilitam que a flexibilidade cognitiva se desenvolva.

2 - O desenvolvimento segue ao longo da adolescência e início da idade adulta.

A **Memória** é a habilidade de registrar, manter e manipular (combinar) e transmitir informações e aprendizados. É componente essencial da experiência humana e do desenvolvimento. É a função cognitiva responsável pela formação da identidade (quem somos, o que fazemos – aspectos de um indivíduo que o distingue dos demais)

e por guiar as ações do dia a dia fazemos uso dessa função a todo o momento. Não é uma entidade única, mas um domínio formado por muitos componentes. Assim como as outras funções mentais, sofre influências tanto internas quanto externas em seu processamento. Além disso, a memória está relacionada a outras funções corticais igualmente importantes, tais como as funções executivas.

Em relação ao desenvolvimento da memória, acreditava-se, historicamente, que bebês não tinham essa capacidade. Entretanto, o uso de tarefas não verbais permitiu à ciência cognitiva questionar essa suposição. Essas técnicas não verbais avaliam respostas das crianças por meio de ação ou por meio do acompanhamento do olhar da criança, através da técnica chamada de rastreamento ocular, que identifica o direcionamento e a atenção, ou seja, quanto tempo o indivíduo fixou o olhar em um objeto. A memória declarativa[5] é observável no primeiro ano de vida, sendo evidenciada em crianças pré-verbais por meio de tarefas baseadas em imitação comportamental ou não verbais e desenvolve-se, substancialmente, ao longo dos dois primeiros anos de vida.

Os sistemas de memória, assim como as funções executivas, se desenvolvem em paralelo com o processo de amadurecimento dos circuitos nervosos do cérebro. Sendo assim, cabe destacar que o desenvolvimento de capacidades e habilidades se associa a um atravessar de fases de amadurecimento e ao ter as experiências e aprendizagens necessárias (incluindo vivências e atividades com intenção pedagógica). Por meio da memória, o que é aprendido desde os primeiros meses de vida pode ser retido e armazenado. A memória é adquirida diariamente a cada nova experiência; sem memória, não há aprendizagem, pois é essa habilidade que nos permite construir novos processos e conhecimentos sobrepostos

[5] Também denominada memória explícita; corresponde às memórias que são acessíveis à nossa consciência e que podem ser evocadas através de palavras.

a outros processos e conhecimentos consolidados. Por exemplo, habilidades mais complexas, como a de ler e entender um texto, envolve consolidar habilidades mais simples, como decodificar as palavras escritas, que precisam estar bem retidas e automatizadas. Nesse sentido, o aumento da produção de sinapses nas áreas relacionadas à memória corresponde, aproximadamente, às idades nas quais podemos observar melhorias no seu funcionamento. Para que ocorra a formação de memórias, o cérebro humano estabelece conexões entre as células cerebrais e codifica informações que são convertidas em memória.

A característica do cérebro de ser plástico e maleável, chamada de plasticidade cerebral, permite a formação de novas redes neurais e o fortalecimento dos circuitos cerebrais. Donald Hebb, um revolucionário cientista, foi um dos precursores de um conceito de fortalecimento de conexões cerebrais a partir do seu uso, muito antes das possibilidades tecnológicas de pesquisa dos dias atuais. Como citado anteriormente, os bebês apresentam uma determinada capacidade de memória que possibilita o reconhecimento de pessoas familiares e de objetos, desde cedo. Com o surgimento da expressão oral, o fortalecimento das relações sociais e o amadurecimento do sistema nervoso, os pré-escolares organizam o seu pensamento e têm memórias mais apuradas, como pode ser ilustrado na Figura 1.

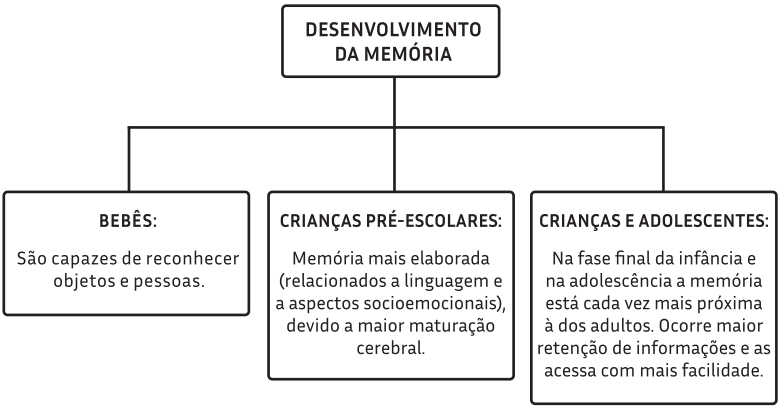


Figura 2. Processo de desenvolvimento da memória. Juntamente com o desenvolvimento biológico e das relações sociais, a memória se aperfeiçoa e o seu funcionamento se torna mais complexo.
Fonte: Elaboração própria (2021).

Desenvolvimento da linguagem oral como base da aprendizagem da leitura e da escrita

A linguagem humana e a comunicação complexa e rica que ela possibilita é uma das habilidades mais marcantes no desenvolvimento do ser humano. Da mesma forma, a linguagem escrita é talvez uma das invenções que mais mudaram o curso do desenvolvimento da nossa sociedade e, do ponto de vista de desenvolvimento, está associada com mudanças no funcionamento do cérebro. Nesse sentido, o aspecto que mais diferencia o desenvolvimento da linguagem oral, de um lado, e a aprendizagem da leitura e escrita, de outro, é que esta resulta de uma invenção do ser humano e, como tal, não é um processo que se dá naturalmente no desenvolvimento (aqui utilizamos desenvolvimento *versus* aprendizagem para ressaltar

essa diferença). O desenvolvimento da linguagem oral, por sua vez, trata-se de uma habilidade natural para o ser humano.

O desenvolvimento da linguagem oral, como o desenvolvimento motor, por exemplo, não precisa necessariamente de instrução explícita (com intencionalidade) e sistemática, como na alfabetização. Entretanto, a instrução afeta a qualidade desse processo e a preparação para processos de aprendizagem subsequentes, como a alfabetização. O cérebro humano "acomoda", digamos, a aprendizagem da leitura e com a aprendizagem da leitura grande parte das áreas envolvidas com a compreensão e produção da linguagem oral (compreender e falar) ficam sobrepostas com aquelas para a compreensão leitora e escrita. A diferença entre as áreas ativadas para a compreensão e a produção de linguagem oral e escrita estão associadas, principalmente, aos meios que são utilizados, ou seja, a onda mecânica do som e os símbolos visuais da escrita, e com a nova divisão das palavras em símbolos mais granulares. Em outras palavras, com a escrita, dividimos as palavras em "pedaços" (letras) que são bem menores do que a divisão natural da linguagem oral. Essa nova divisão e a percepção das palavras em associação com letras muda a maneira como percebemos os limites, dentro da palavra, na linguagem oral e como a produzimos (falamos). Em um experimento bastante criativo, José Morais e seus colaboradores mostraram que ao pedir que adultos alfabetizados, oralmente, juntem duas palavras sendo que a primeira dessas palavras terminava com uma vogal muda (que não é pronunciada), esses adultos "acrescentam" o som da vogal final que não é pronunciada ao pronunciarem a nova palavra (inventada) que resulta dessa junção. Um exemplo do estudo é a junção da palavra "pele" (que em português europeu é pronunciada "pél", ou seja, o "e" final é mudo) e tinha que ser juntada com "mel". Os adultos alfabetizados juntavam o que eles pronunciam como "pel" e "mel" e falaram "pelemel", ou seja, dando som ao "e" mudo.

Esse tipo de granularidade da percepção das palavras, presente em outros exemplos, como tirar o som "xo" de "cachorro" e juntar os sons que sobram (resulta em "carro"), mostra como aprender a ler e escrever muda a nossa percepção da linguagem oral; e, claro, muda como o nosso cérebro processa a linguagem. Um adulto que não aprendeu a ler, por sua vez, não consegue realizar essas tarefas de retirar sons e juntar o que sobra, nem pronunciar um "e" final mudo que, obviamente, para quem não aprendeu a ler, não existe.

A criança deve, por óbvio, ser estimulada oralmente; com a linguagem oral a linguagem não emerge por mágica apesar de ser uma habilidade natural. Assim como o exemplo da semente, que tem um código genético que traça o caminho do desenvolvimento da árvore, a qualidade do estímulo e a "nutrição" em sentido amplo (cognitiva, socioemocional, alimentar) são determinantes para como o código do desenvolvimento do cérebro vai conseguir ser, digamos, "executado".

Os marcos do desenvolvimento da linguagem (ver Quadro 2) e dos precursores da alfabetização (literacia emergente) representam comportamentos e capacidades tangíveis e universais que sinalizam os estágios e a qualidade da evolução da aquisição da linguagem oral. Esses marcos acontecem em todas as línguas, e as áreas do cérebro que se desenvolvem para a linguagem oral são, também, universais. A partir dos três anos de idade, há marcos do desenvolvimento da linguagem e da literacia emergente, que representam habilidades, conhecimentos e atitudes a serem desenvolvidos intencionalmente no ensino infantil. Por exemplo, reconhecer letras envolve ensinar, intencionalmente, o nome das letras. Manusear um livro, proporcionando o entendimento de que os símbolos contêm a mensagem e acompanhar o texto com o dedo, mesmo sem decodificar, da mesma forma, envolvem a prática de ler para a criança, assim como mostrar as palavras que estão sendo lidas explicitando que, ao chegar na última palavra, vira-se a página, estimulam a prática da leitura.

	MARCOS DO DESENVOLVIMENTO E APRENDIZAGEM	
IDADE	**LINGUAGEM ORAL**	**LITERACIA EMERGENTE**
3 anos	forma frases com 3-4 palavras; fala[6] mais de 500 palavras; fala majoritariamente compreensível; usa plural e pronomes.	folheia páginas de livro com destreza; reconta frases e histórias, algumas por inteiro; compreende relação entre figuras e o texto.
4 anos	forma frases com 4-5 palavras; fala de forma inteligível; usa o passado; reconta histórias familiares.	desenvolve entendimento que existe texto escrito reconhece algumas letras; escreve algumas letras.
5 anos	forma frases completas (mais de 5 palavras); usa futuro e verbos irregulares.	compreende que a mensagem está no meio escrito; reconhece a maioria das letras escreve o próprio nome; acompanha o texto com o dedo.

Quadro 2. Marcos do desenvolvimento: linguagem oral e literacia emergente

Fonte: Elaboração própria (2021).

Habilidades, conhecimentos e atitudes

Antes de se iniciar o processo formal de alfabetização, deve-se às crianças as habilidades e os conhecimentos precursores da leitura e da escrita, que dependem de uma prática de instrução e interação com intencionalidade. Entre as habilidades precursoras, há uma que é determinante: a capacidade de reconhecer e separar os sons da língua (consciência fonológica). Entre os conhecimentos, há a familiaridade,

[6] Vocabulário expressivo, diferente do receptivo (quantas palavras a criança entende).

a compreensão e a memória sobre vocabulário e sobre o alfabeto (conhecimento alfabético, que envolve reconhecer e escrever letras). As atitudes, por fim, incluem a integração com o desenvolvimento socioemocional e resultam da leitura compartilhada e contação de histórias que, por sua vez, são determinantes para formar o hábito da leitura e estimulam o vínculo entre adultos e crianças. Essas habilidades, conhecimentos e atitudes estabelecem uma prontidão para a escola (*school readiness*, em inglês) e impactam positivamente o desenvolvimento da linguagem e do cérebro e, por conseguinte, a aprendizagem que sucede a primeira infância. A ausência do estímulo para desenvolver esses precursores, por sua vez, representará um maior risco de atraso na alfabetização, dificuldade de leitura e todas as consequências negativas desse atraso, como não formar o hábito da leitura e uma maior chance de abandono escolar.

Há uma relação de dependência entre a qualidade do desenvolvimento da linguagem oral e a preparação para a alfabetização. Em termos de como o cérebro da criança se adapta quando se aprende a ler, as áreas do cérebro da leitura se sobrepõem e dependem das áreas do cérebro da linguagem. No cérebro da criança, a alfabetização se concretiza com adaptações de regiões na parte posterior do cérebro que, originalmente, não tem suas funções relacionadas com a linguagem. A leitura "pega carona" na linguagem oral, mas depende de mudanças no cérebro que vão dar suporte a processos novos.

Dois novos processos de destaque envolvem as habilidades de associar letras e sons e de, visualmente, reconhecer os símbolos que formam letras e palavras de uma forma diferente. Para esses dois processos novos, duas regiões na parte posterior do cérebro mudam as suas funções. Para juntar letras e sons, as regiões chamadas de giro[7] angular e de giro supramarginal, que ficam na fronteira entre

[7] Ao olhar as formas do cérebro, podemos identificar os giros como as regiões que ficam voltadas "para fora", como se fossem relevos; os sulcos, por sua vez, são aquelas que ficam voltadas "para dentro", como se fossem vales.

os lobos parietal e temporal esquerdos, "acoplam-se" à rede de áreas da linguagem; (ver Figura 3, a seguir). Em combinação com as áreas do cérebro da linguagem, os giros angular e supramarginal mapeiam os sons com as letras. Talvez não por acaso, esses giros ficam bem ao lado da região que é responsável pelo início do processamento dos sons no cérebro (o córtex auditivo primário).

Para identificar letras, o cérebro humano também precisa passar por mudanças e se adaptar. Pode parecer contraintuitivo, inicialmente, pois as letras são apenas símbolos e, portanto, por que o cérebro precisaria se adaptar para reconhecê-las? Letras, diferentemente de outros símbolos, são atípicas quanto à importância de mudarmos a sua orientação da esquerda para direita, por exemplo (o que chamamos de espelhamento). No nosso alfabeto, o espelhamento da letra pode indicar outra letra ("b" *versus* "d") ou não representar letra alguma (a letra "R" espelhada, não faz sentido). O cérebro humano não se "importa", antes de aprendermos a ler, com o espelhamento de símbolos ou objetos. Ao olharmos para outra pessoa, animal, objeto, mudando o seu perfil do lado esquerdo para o lado direito de quem vê, continuamos reconhecendo a mesma pessoa ou objeto. Mas quando a criança aprende a ler, essa indiferença precisa ser quebrada, somente para as letras. Ao aprender a ler não perdemos, obviamente, a capacidade de identificar um mesmo objeto invertido. Mas, somente aprendendo a ler, aprende-se a identificar os símbolos que representam as letras de forma que o espelhamento importa. Quando isso acontece, uma região que fica bem na fronteira do lobo occipital com o lobo temporal (e assim chama-se occipitotemporal), adota uma nova função: vira a área que reconhece a forma visual das palavras.

Os estudos do funcionamento do cérebro de crianças que estão aprendendo a ler **mostram que a** ativação dos giros angular e supramarginal, bem como da região occipitotemporal, **mostram que a** criança está aprendendo. Quanto mais atividade nessas regiões

ao ler, melhor a criança está aprendendo a associação entre letras e sons e a reconhecer e não espelhar as letras. Na Figura 3 que segue, ilustram-se essas regiões que se adaptam para o processamento da leitura, bem como as áreas tradicionalmente envolvidas com a linguagem oral e que passam a funcionar, também, para a linguagem escrita. Esses estudos foram realizados em diversas línguas, como inglês, francês, chinês, alemão, hebraíco, espanhol e em português brasileiro, incluindo estudos feitos com crianças com dislexia do desenvolvimento no Instituto do Cérebro do RS.

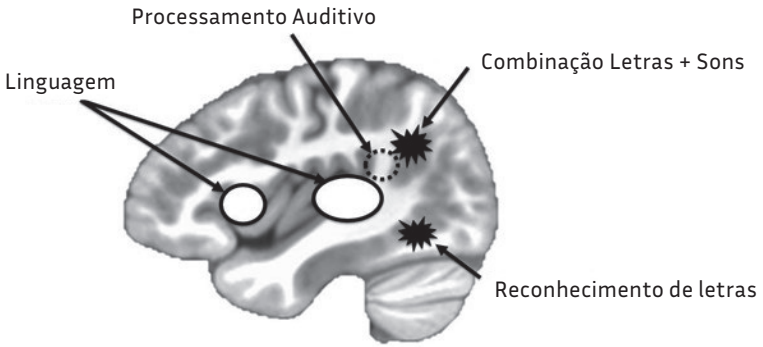


Figura 3. O cérebro da linguagem e as regiões que se adaptam para combinar sons e letras e para reconhecer as letras.
Fonte: Arquivo dos autores.

As elipses brancas ilustram as regiões frontais e temporais associadas com as linguagens oral e escrita, de maneira geral; o círculo pontilhado, a região que faz processos auditivos primários e fica adjacente aos giros angular e supramarginal (representados por uma ativação em preto), que se envolvem com a combinação de letras e sons. Na parte inferior, a ilustração mostra a ativação da região occipitotemporal, que está envolvida com o reconhecimento da forma visual das palavras e das letras.

Assim como as funções cognitivas descritas neste capítulo, a linguagem tem características herdáveis que indicam, por exemplo, a chance de algum transtorno do neurodesenvolvimento associado com a linguagem e com a aprendizagem da leitura se estabelecer. Da mesma forma, o desenvolvimento da linguagem é dependente do ambiente. A alfabetização, por sua vez, como um dos obstáculos a serem vencidos para o bom desenvolvimento da leitura, depende do bom desenvolvimento da linguagem oral e, ainda, de instrução especificamente voltada para a quebra do código. Por exemplo, a dislexia do desenvolvimento, que é um transtorno de aprendizagem a envolve uma dificuldade persistente de ler com fluência, está associada a sinais que aparecem antes da alfabetização e estão relacionados com a percepção e a produção da linguagem oral; incluem, por exemplo, um atraso na habilidade de articular as palavras com clareza ("paguéti" ao invés de espaguete) e uma dificuldade de reconhecer rimas.

Por fim, neste capítulo enfocamos o desenvolvimento do cérebro da criança por meio do entendimento biopsicossocial, ou seja, que reconhece que o desenvolvimento tem fatores biológicos e genéticos, bem como ambientais, dependentes do contexto sociocultural, que determinam a qualidade de como o processo de desenvolvimento é levado a cabo, e a qualidade dos desfechos. Ressalta-se a compreensão de todos esses fatores como determinantes para a saúde e desenvolvimento e os desfechos acadêmicos-escolares, cognitivos e socioemocionais. É um processo de desenvolvimento complexo e que, em sua base, depende de alicerces para sustentarem a complexidade cognitiva e socioemocional, dando condições para enfrentarem os percalços e desafios da vida da criança, do adolescente e do adulto.

Leitura recomendada

BOLGER, D. J.; PERFETTI, C. A; SCHNEIDER, W. Cross-cultural effect on the brain revisited: universal structures plus writing system variation. *Hum. Brain Mapp.*, Hanover, v. 25, n. 1, p. 92-104, maio 2005.

BRASIL. Mistério da Saúde. *Saúde da criança: crescimento e desenvolvimento*. Brasília, DF: Secretaria de Atenção à Saúde: Departamento de Atenção Básica, 2012. Caderno 11.

BUCHWEITZ, A. *et al.* Modulation of cortical activity during comprehension of familiar and unfamiliar text topics in speed reading and speed listening. *Brain Lang.*, Amsterdã, v. 139, p. 49-57, 28 dez. 2014.

BUCHWEITZ, A. Desenvolvimento da linguagem e da leitura no cérebro atualmente: neuromarcadores e o caso de predição [Language and reading development in the brain today: neuromarkers and the case for prediction]. *J. Pediatr.*, Rio de Janeiro, v. 92, n. 3, p. S8–S13, maio 2016. Disponível em português.

BUCHWEITZ, A. *et al*. Decoupling of the Occipitotemporal Cortex and the Brain's Default-Mode Network in Dyslexia and a Role for the Cingulate Cortex in Good Readers: A Brain Imaging Study of Brazilian Children. *Dev. Neuropsychol.*, Oxfordshire, v. 44, n. 1, p. 146–157, 2 jan. 2019.

CENTER ON THE DEVELOPING CHILD AT HARVARD UNIVERSITY. Construção do sistema de "Controle de Tráfego Aéreo" do cérebro: como as primeiras experiências moldam o desenvolvimento das funções executivas: Estudo n. 11, 2011.

COSTA, A. C. *et al*. Ambulatório de aprendizagem do projeto ACERTA (Avaliação de Crianças em Risco de Transtorno da Aprendizagem): métodos e resultados em dois anos. *In*: SALLES, J. F.; HAASE, V. G.; MALLOY-DINIZ, L. F. (ed.). *Neuropsicologia do Desenvolvimento: infância e adolescência*. Porto Alegre: Artmed Editora Ltda., 2016. p. 151–157.

DEHAENE, S. *Os neurônios da leitura*. Porto Alegre: Penso Editora, 2012.

DIAMOND, A. Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64, p. 135-168, 2013.

DURYEA, T. K. Emergent literacy including language development. *In:* DRUTZ, J. E.; AUGUSTYN, M. (ed.). *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate, 2019.

LENT, R.; BUCHWEITZ, A.; MOTA, M. B. *Ciência para educação*: Uma ponte entre dois mundos. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017.

MORAIS, J. *Criar leitores* – para professores e educadores. Barueri: Minha editora, 2013.

NÚCLEO CIÊNCIA PELA INFÂNCIA. Funções Executivas e Desenvolvimento na Primeira Infância: Habilidades Necessárias para a Autonomia: Estudo 3, 1. ed. São Paulo: 2016

RUECKL, J. G. *et al.* Universal brain signature of proficient reading: Evidence from four contrasting languages. *Proc. Natl. Acad. Sci.* Washington, DC, v. 112, n. 50, p. 15510-15515, 30 nov. 2015.

SALLES, Jerusa F. de; HASSE, Vitor G.; MALLOY-DINIZ, Leandro F. (Org.). *Neuropsicologia do desenvolvimento*: infância e adolescência. Porto Alegre: Artmed, 2016.

SEIDENBERG, M. *Language at the Speed of Sight*: How We Read, Why So Many Can't, and What Can Be Done About It. [s.l: s.n.].

VENTURA, P. *et al.* Mental representations of the syllable internal structure are influenced by orthography. *Language and Cognitive Processes*, v. 16, n. 4, p. 393-418, ago. 2001.

4

ENTENDENDO COMO FUNCIONA O CÉREBRO DO ADULTO

4.1 COGNIÇÃO

Lucas Porcello Schilling
Mirna Wetters Portuguez

O cérebro possui funções e características únicas e fascinantes, e o desenvolvimento do seu potencial tem origem desde o período pré-natal, neonatal e ao longo de todo o processo de aprendizado e aquisição de novas habilidades, conforme discutido nos capítulos iniciais deste livro. No presente capítulo, serão introduzidos conceitos referentes à cognição de pacientes adultos, bem como sua relação com estruturas e processos cerebrais. Ao abordarmos as funções e as habilidades cognitivas, atividades cotidianas serão utilizadas para ilustrar determinadas funções, bem como situações que podem acarretar determinado prejuízo cognitivo, como a doença de Alzheimer e o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

O conceito geral de cognição refere-se a diversas capacidades e processos relacionados ao aprendizado, ao conhecimento e à compreensão. É importante ressaltar que as habilidades e os domínios cognitivos não são independentes entre si, e é a integração de diferentes processos o que de fato constitui a capacidade cognitiva global individual, sendo que cada domínio tem funções e propósitos específicos. Um bom desenvolvimento e a manutenção das capacidades cognitivas são requisitos fundamentais para que alguém possa desenvolver-se e aperfeiçoar-se intelectualmente, comunicar-se e

relacionar-se e, em última instância, estar apto à vida em sociedade, com todas as suas regras, leis e demandas constantes.

As funções cognitivas são adquiridas e aperfeiçoadas ao longo do desenvolvimento neurológico, sendo consideradas de maior complexidade aquelas localizadas no córtex cerebral, as chamadas funções corticais superiores. O córtex cerebral corresponde à camada mais externa do cérebro, sendo rico em neurônios e o local de processamento neuronal mais sofisticado e especializado. O córtex humano desempenha um papel central em funções complexas do cérebro, como memória, atenção, linguagem, raciocínio, função executiva e habilidade visuoespacial. Os domínios cognitivos podem ser classificados de diferentes formas, inclusive desdobrando-se em subdomínios de suas funções. Para fins didáticos e maior detalhamento de alguns tópicos, memória, linguagem e função executiva serão abordados em capítulos específicos neste livro, sendo este uma breve introdução aos temas.

Os domínios cognitivos podem também ser compreendidos através de um conceito topográfico, em que regiões cerebrais são responsáveis por determinada função. Um exemplo dessa integração clínico-topográfica é a memória episódica, cujos processos cerebrais estão localizados na região do hipocampo e do córtex entorrinal. A partir de avanços ocorridos na neurociência nas últimas décadas, bem como com o advento de exames de neuroimagem, esse conceito foi expandido e, de certa forma, flexibilizado, adotando-se a ideia de circuitos cerebrais. Esses circuitos envolvem redes neurais de regiões cerebrais que são responsáveis por determinadas funções. Essa ideia é uma evolução em relação à visão de uma determinada área única e específica, pois consegue integrar de forma mais detalhada, sofisticada e dinâmica o funcionamento cerebral e cognitivo.

Como mencionado anteriormente, as funções cognitivas apresentam diferentes níveis de complexidade, e dentre as consideradas mais básicas podemos citar a capacidade sensorial e perceptiva. A sensibilidade refere-se à detecção de determinado estímulo (visual,

auditivo, tátil, gustativo ou olfativo) e, a partir da primeira etapa, a informação é então recebida, processada e, posteriormente, integrada a nível cognitivo. Podemos exemplificar esse processo através de situações como o reconhecimento de determinado objeto ou de um som específico, sendo o termo que expressa essas capacidades denominado gnosia. As gnosias podem ser classificadas pela sua função e sentido (gnosia visual, gnosia auditiva etc.), e quando há algum tipo de prejuízo de tais funções, utiliza-se o termo agnosia. As agnosias podem ser classificadas através de prejuízos de suas funções sensoriais (como, por exemplo agnosia tátil) ou de alguma capacidade específica (como a prosopagnosia, situação em que o paciente é incapaz de reconhecer faces). Cabe ressaltar que, em casos de pacientes acometidos por processos patológicos cerebrais, pode haver ausência de consciência da doença ou de determinada dificuldade, como um paciente com doença de Alzheimer que não percebe ou não reconhece que apresenta déficit de memória, o que é chamado de anosognosia.

Em um nível mais complexo de funcionamento cognitivo, podemos citar as praxias, que representam a capacidade de contextualizar, planejar e executar determinadas ações motoras. O termo apraxia é utilizado para descrever a incapacidade ou prejuízo em realizar corretamente uma sequência de atos com um propósito específico, como preparar uma omelete, cumprindo todas as etapas que isso requer. Tal situação pode ser causada por lesões ou processos degenerativos acometendo o lobo parietal inferior e/ou o córtex pré-motor.

Dentre as funções cognitivas, uma das mais importantes é a atenção, imprescindível na aquisição de novas informações e aprendizado de novos conhecimentos. A atenção pode ser classificada como seletiva ou sustentada, sendo a primeira responsável por focar no que é de fato relevante e, para isso, permite ignorar outros elementos de distração do ambiente. Além disso, o interesse é um elemento-chave no processo de concentração, sendo fundamental para que alguém se proponha a receber determinada informação ou aprendizado de

conteúdo. Podemos ilustrar o processo de atenção seletiva através de uma situação em que um aluno está em sala de aula e consegue focar-se na explanação do professor, e é então capaz de não deixar distrair-se ou mudar o seu foco para uma conversa paralela de alguns colegas ou para o som de um carro buzinando na rua próxima à janela. Nesse exemplo, existem também elementos de atenção sustentada, a qual é requerida para manutenção desse foco por um longo período, como a duração de uma aula, a realização de uma prova ou a leitura de um capítulo de livro. Uma das principais causas de prejuízo nessas funções é o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, sendo, por vezes, necessárias abordagens pedagógica, comportamental e medicamentosa para manejo do quadro.

A memória também será abordada em um capítulo específico do livro, mas é importante ressaltar que se trata de uma função bastante complexa e que pode ser classificada em diversos subdomínios. A memória é requerida para a realização de diversas atividades, desde tarefas rápidas até a constituição de um grande banco de dados que nos acompanha por toda a vida, responsável por conceitos, ideias e significados. Quando alguém nos dita um número de telefone e então o digitamos e completamos a ligação, conseguimos realizar tal atividade através da memória de trabalho. Outro exemplo de memória de trabalho – associado também a habilidades visuoespaciais – é quando saímos do mercado e lembramos onde deixamos o carro. Essa memória é mantida e utilizada para uso específico em um período limitado de tempo: nesse exemplo, não somos mais capazes de precisar onde estacionamos o veículo após algumas horas ou dias. Outro tipo de memória é chamado de episódica, a qual é composta de três etapas: aquisição, consolidação e evocação. Quando, por exemplo, alguém nos conta uma breve história, inicialmente precisamos registrar as informações para, posteriormente, sermos capazes de contá-la. É esse tipo de função cognitiva que é tipicamente afetada nas fases iniciais da doença de Alzheimer. Além

disso, podemos citar a chamada memória de procedimento, a qual torna-se automática mediante o seu aprendizado e repetição (como dirigir ou andar de bicicleta), a memória semântica, também conhecida como memória genérica, a qual nos permite lembrar de significados e conceitos, e a memória prospectiva, a qual é necessária para lembrar de atividades futuras, como tomar o remédio após o almoço ou lembrar-se de acionar o alarme da casa antes de dormir.

Já a função executiva abrange raciocínio e resolução de problemas, e integra diversas habilidades cognitivas e motoras. Esse domínio cognitivo demanda funções como atenção, memória e habilidade motora para o planejamento e execução de determinada atividade de forma eficiente. Pacientes com prejuízos nessas funções podem apresentar dificuldades em lidar com as suas finanças e com a tomada de decisão, bem como incapacidade de planejar e executar atividades complexas ou que exijam uma sequência de etapas. Patologias neurodegenerativas (como doença de Alzheimer ou demência frontotemporal) e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade estão associadas a prejuízo dessas funções.

A capacidade de orientação e percepção visuoespacial, chamada de habilidade visuoespacial, é outra importante função cognitiva, sendo responsável por capacidades como conhecer caminhos, traçar rotas e ter a noção de dimensão e profundidade. Pacientes com lesões traumáticas ou vasculares no lobo occipital ou parietal podem apresentar prejuízo dessas funções. Algumas doenças neurodegenerativas podem também manifestar-se inicialmente com prejuízo nesses domínios, como no caso de atrofia cortical posterior. Trata-se de uma doença localizada nas regiões parieto-occipitais associada, entre outras manifestações clínicas, a dificuldades na realização de cálculos e a prejuízo visual para identificar dois objetos de forma simultânea: ao mostrarmos uma caneta e uma moeda para o paciente, ele visualiza e identifica apenas um dos objetos.

Por fim, uma das mais importantes habilidades cognitivas é a linguagem, a qual é responsável pela comunicação. A linguagem é fundamental para aquisição de informações e compartilhamento de histórias, crenças, valores e cultura, e é considerada uma capacidade especificamente humana, a qual permitiu o pleno desenvolvimento dos seres humanos e da vida em sociedade. A linguagem se localiza, na maioria das vezes, no hemisfério esquerdo, sendo a capacidade de expressão localizada na região frontal (área de Broca) e a compreensão no giro temporal (área de Wernicke). Diversas situações clínicas, como acidente vascular cerebral, traumatismo cranioencefálico e doenças neurodegenerativas podem comprometer a linguagem, seja por lesão direta dessas regiões ou por vias que as conectam, como fascículo arqueado (que conecta as áreas de Wernicke e Broca). Dentre as doenças neurodegenerativas associadas a distúrbios da linguagem, pode-se citar as afasias primárias progressivas, que podem manifestar-se com dificuldades na semântica, na fluência ou na sintaxe.

As múltiplas funções e capacidades que constituem o sistema cognitivo atuam em sintonia para que diversos processos altamente complexos sejam realizados de forma aparentemente simples e automática. Muitas vezes, as habilidades cognitivas só são realmente perceptíveis e valorizadas quando passam a sofrer prejuízos, os quais acarretam manifestações clínicas e a compreensão de que existe algum transtorno ou patologia em evolução. Como citado no início do capítulo, um funcionamento cognitivo adequado é de suma importância para a vida pessoal e a integração do indivíduo na sociedade, e prejuízos nessas funções estão associados a grande impacto e sofrimento dos pacientes e de seus familiares.

Leitura recomendada

Mesulam, M. M. (Ed.). (2000). *Principles of behavioral and cognitive neurology* (2. ed.). Oxford University Press.

4.2 SISTEMAS SENSITIVO E MOTOR

Jefferson Becker

Para entender o funcionamento dos sistemas sensitivos e motor é necessário compreender algumas questões fundamentais. Ambas as vias são as mais longas do sistema nervoso, compreendendo áreas muito mais amplas que apenas o cérebro. Esses trajetos percorrem os nervos periféricos, a medula, o tronco cerebral e, evidentemente, o cérebro. Há, na verdade, inúmeras vias sensitivas e motoras, mas há algumas que são mais relevantes que outras. Serão essas que abordaremos neste capítulo. Descrevemos as vias aferentes, todas aquelas que vão da periferia em direção ao cérebro, e as eferentes, as que fazem o caminho inverso, ou seja, começam no cérebro e dirigem-se para fora dele. As informações sensitivas são aferentes e as motoras, eferentes. Vamos iniciar pelas sensitivas.

Sistema sensitivo

Começaremos com uma curiosidade: você sabia que o cérebro, apesar de ser o principal órgão do sistema nervoso (possivelmente, do corpo todo) não tem sensibilidade alguma? Por que isso acontece? Isso decorre do fato de o cérebro não ter nenhum receptor sensitivo dentro dele. O primeiro aspecto para que haja sensibilidade é que tenhamos receptores que sejam capazes de perceber determinados estímulos. Através desses

receptores sensitivos percebemos o tato, a audição, a luz, a dor, o frio e o calor, entre outras coisas. Há cinco tipos de receptores: mecânicos, térmicos, dolorosos, eletromagnéticos (para luz) e químicos (percebem estímulos, em sua grande maioria, internos do corpo, como o nível de sal ou de glicose no sangue, por exemplo). Outro aspecto importante e, até certo ponto óbvio, é que cada receptor consegue perceber apenas um tipo de estímulo. Não adianta colocar uma luz extremamente potente dentro do ouvido apenas, pois não conseguiremos vê-la, já que não há receptores luminosos dentro da orelha.

Os receptores são ativados por uma alteração na permeabilidade da membrana celular dessas estruturas. Quando o potencial do receptor ultrapassa o limiar, é desencadeado um potencial de ação na fibra nervosa ligada ao mesmo. Quanto maior o impulso, maior a percepção gerada. Todos os receptores se adaptam parcial ou completamente ao estímulo após um intervalo de tempo, reduzindo, progressivamente, a resposta até não o perceber mais, em alguns casos. É por isso que, após algum tempo, não sentimos mais a água do mar ou da piscina muito gelada como a percebemos logo que entramos. Na prática, contudo, dizemos que há alguns receptores que são adaptantes e outros não adaptantes.

No final de cada receptor, há uma fibra nervosa sensitiva. Essas fibras de determinada região vão se juntando aos poucos e, então, formam uma grande fibra: o nervo periférico. Esses nervos podem ser exclusivamente sensitivos, motores ou mistos (sensitivos e motores ao mesmo tempo). Eles têm diferentes calibres e são envolvidos por uma estrutura, denominada de mielina, muito semelhante à capa de fio elétrico. As fibras mais grossas levam alguns tipos de informação, como o tato, a propriocepção e a vibração; já as mais finas conduzem a dor e a temperatura, por exemplo. Essas informações são levadas simultaneamente por um mesmo nervo periférico, mas são separadas logo ao chegarem na medula espinhal. A região mais posterior da medula leva as informações provenientes das fibras de grande calibre, e as regiões mais anteriores e laterais, a das de pequeno ca-

libre. Isso é importante, pois há lesões que podem acometer apenas uma dessas regiões. Por exemplo, sífilis e deficiência de vitamina B12 podem gerar lesão da via posterior, acarretando perda do tato e da capacidade de perceber como estamos, mesmo com os olhos fechados (propriocepção). Chamamos essas vias de espinotalâmicas posterior e anterolateral. Elas recebem esse nome, pois começam na medula espinhal e terminam em uma estrutura do cérebro chamada de tálamo.

Há, no entanto, algumas outras diferenças nesses tratos. A via posterior leva informações muito mais elaboradas, com alta orientação espacial e com velocidade de até 120m/s (incríveis 432km/h). Outra diferença é que ela vai trocar de lado. Lembre-se de que o cérebro sempre funciona do lado contrário, ou seja, as informações sensitivas do lado direito do corpo são interpretadas pela parte esquerda do cérebro e vice-versa. Essa mudança de lado ocorre em outra estrutura do sistema nervoso, conhecida como bulbo, localizada na porção mais inferior do encéfalo (definimos o encéfalo como todas as partes do sistema nervoso que estão na cabeça; é formada pelo cérebro, cerebelo, mesencéfalo, ponte e bulbo, sendo que estas três últimas agrupamos em uma estrutura única denominada de tronco cerebral). As vias anterolaterais, por outro lado, levam uma quantidade muito maior de informações (dor, temperatura, tato e pressão grosseira, coceira e sensações sexuais), com menor grau de definição e velocidades mais baixas (até 40m/s ou 144km/h). Isso ocorre porque esses sinais sensitivos não requerem localização e discriminação finas. É por isso que, após alguns minutos de nos cortarmos no dedo, por exemplo, sabemos dizer que é a ponta do polegar que está latejando, mas não conseguimos, sem olhar ou tocar, dizer exatamente o local do corte. A dor nada mais é que um sinal de alerta para dizer que algo, no nosso corpo, não está funcionando bem, ou seja, não necessita do mesmo grau de refinamento do tato. Por fim, as informações provenientes das fibras finas entram na medula e logo decussam, ou seja, trocam de lado, e fazem o trajeto medular no lado oposto de onde foi gerado o estímulo. Importante ressaltar que, para trocar de lado, a

mensagem precisa passar para um novo neurônio (célula principal do sistema nervoso), mediante uma sinapse. Chamamos de sinapse toda ligação entre um neurônio e alguma estrutura do corpo. Pode ser outro neurônio, uma fibra muscular, uma glândula, um vaso sanguíneo etc.

No tronco cerebral, essas vias recebem a sensibilidade proveniente da face e seguem o seu trajeto até o tálamo. Algumas informações, contudo, especialmente relativas à dor e à temperatura param nessa região, portanto, não chegam a atingir o cérebro. Outro aspecto interessante, especialmente na via posterior (a mais especializada e que leva informações mais elaboradas, como o tato), é que as informações mantêm uma orientação espacial ao longo de todo o trajeto na medula, no tronco cerebral, no tálamo e no córtex cerebral. É como se esses dados trafegassem ao longo de todo o trajeto, não apenas na mesma estrada, como também, na mesma faixa de rolamento. Desse modo, as sensibilidades do membro inferior não se misturam com a do membro superior, nem com as do tronco e da face. Isso permite uma interpretação muito mais fidedigna das mensagens no cérebro.

A próxima etapa da via sensitiva ocorre no cérebro, em uma estrutura conhecida como tálamo e inclui nova sinapse com outros neurônios. O tálamo recebe informações de todas as modalidades sensitivas, com exceção do olfato, funcionando como um filtro para as mensagens sensitivas que chegam ao cérebro. Essa estrutura é dividida em três núcleos: anterior, medial e lateral. Além da sensibilidade (nas regiões posteriores do núcleo lateral), o tálamo recebe informações relativas à visão (no corpo geniculado lateral), à audição (no corpo geniculado medial), à memória (nos núcleos anterior e medial) e às emoções (no núcleo anterior). As porções anterior e ventral do núcleo lateral são importantes para o controle motor. O tálamo recebe informações da medula espinhal, do tronco cerebral, do cerebelo e de diferentes regiões do cérebro.

A última etapa da sensibilidade, enfim, ocorre no córtex cerebral, em uma área chamada de córtex somatossensitivo no lobo parietal. Na verdade, essa região é subdividida em três porções distintas,

denominadas de córtex somatossensitivo ou área da sensibilidade somática geral primária (S1) e secundária (S2) e córtex associativo (Figura 1). O córtex primário é assim denominado, pois é o que recebe a maior parte das projeções provenientes do tálamo. É aonde chegam as radiações talâmicas que trazem impulsos nervosos relacionados com o tato, a propriocepção, a temperatura, a dor e a pressão consciente da metade contralateral do corpo (Tabela 1). O córtex S1 está envolvido na sensação somática e também no planejamento do movimento. Existe correspondência entre as partes do corpo e as dessa área, representados por um desenho que chamamos de homúnculo sensitivo (Figura 2). O homúnculo mostra-nos que temos muito mais receptores sensitivos nas mãos e na face. Essas duas regiões abarcam quase 2/3 das informações que chegam ao cérebro.

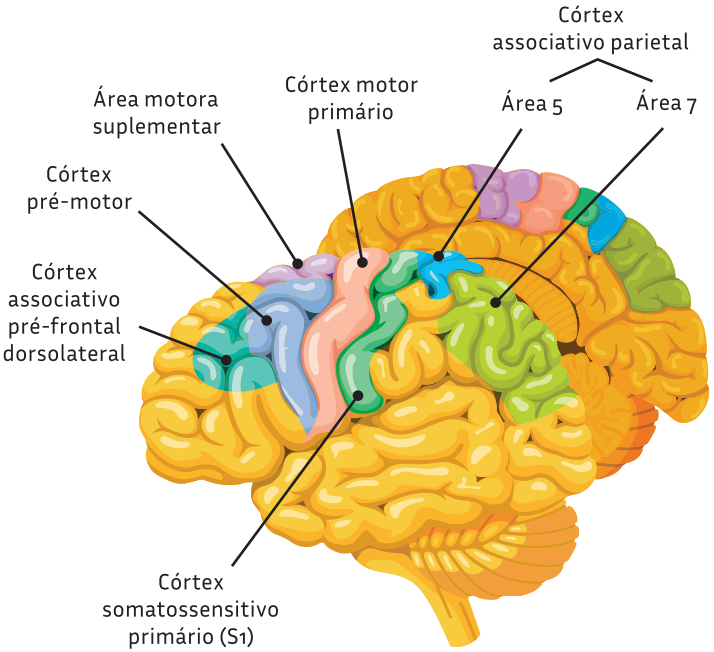


Figura 1. Córtices motor (primário, motor suplementar e pré-motor) e somatossentivo (primário, secundário e associativo).

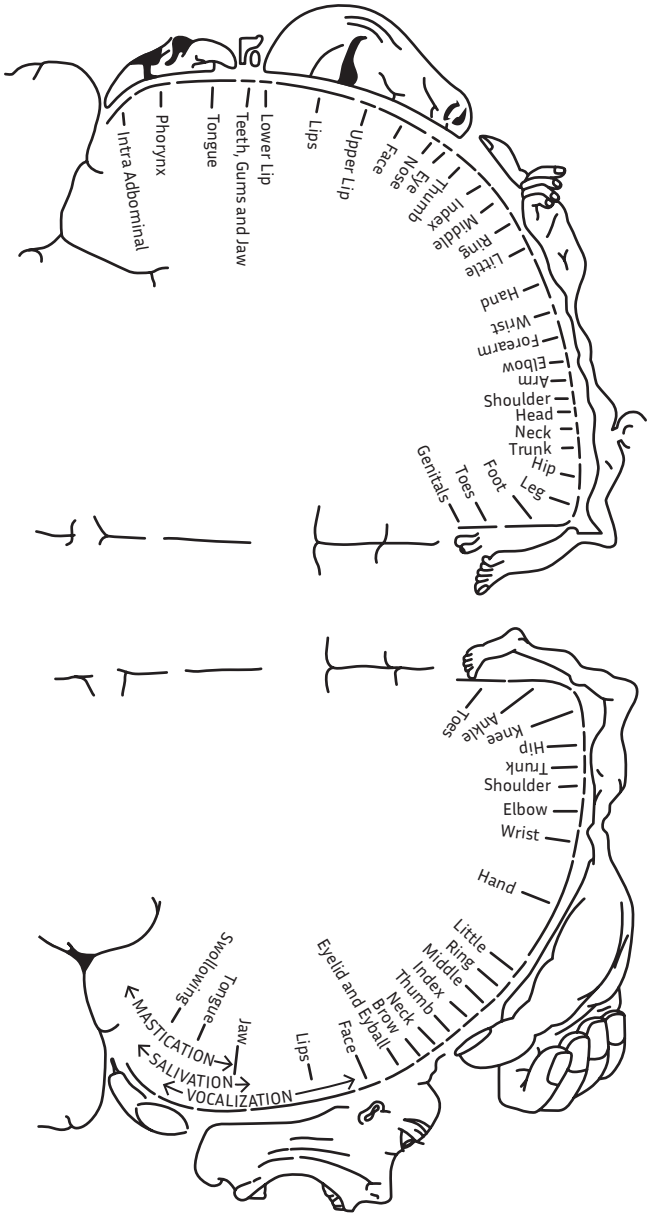


Figura 2. Homúnculo sensitivo e motor.

Tabela 1. Tipos de sensibilidade.

Exteroceptiva	Originam-se nos receptores sensitivos da pele e das mucosas. São modificados pelo ambiente, como dor, temperatura e tato fino.
Proprioceptiva	Provenientes de tecidos profundos do organismo (músculos, ligamentos, tendões e articulações); levam informações sensitivas relacionadas com o movimento e posição da articulação, vibração e pressão.
Interoceptiva ou visceral	Advém das vísceras, ou seja, dos órgãos internos do corpo.

Fonte: Elaboração própria (2021).

A área S2, por sua vez, é acionada com estímulos como um toque leve, dor, sensação visceral e atenção tátil. Essa região é densamente interligada aos hemisférios esquerdo e direito. A estimulação de um lado do corpo irá ativar a área S2 em ambos os hemisférios, assim como com o córtex somatossensitivo primário. Além disso, projeta-se para outras áreas cerebrais, como o córtex da ínsula, hipocampo, amígdala, córtex associativo parietal e pré-motor. Por fim, imediatamente posterior ao córtex somatossensitivo primário (S1), encontra-se o córtex associativo parietal que integra informações sensitivas de S1, tais como, temperatura, forma, pressão etc. Essas informações são fundamentais para construirmos uma compreensão do objeto que está sendo sentido. É através dessa área que conseguimos, de olhos fechados, identificar diferentes objetos, como, por exemplo, uma chave, uma moeda, uma tampa de caneta ou uma borracha.

Sistema motor

Como já foi descrito anteriormente, a motricidade é uma função eferente do sistema nervoso, ou seja, começa no cérebro e dirige-se

para a periferia. Começaremos a vê-la, desse modo, pelas estruturas do córtex cerebral. Abordaremos, essencialmente, a principal via motora, conhecida como corticoespinhal (começa no córtex e termina na medula espinhal). Ela também é descrita, muitas vezes (na maioria, provavelmente), como via piramidal, pois ela troca de lado em uma região do tronco cerebral conhecida como pirâmide bulbar e pelo seu aspecto anatômico que lembra essa forma geométrica. A estruturação da motricidade, em muitos aspectos, é bastante similar à da sensibilidade, seguindo apenas o caminho inverso e, evidentemente, em outras regiões, já que a "estrada" motora é diferente da sensitiva.

O córtex motor primário (Figura 1) está localizado no lobo frontal, anterior ao sulco central (imediatamente à frente do córtex somatossentivo primário). Mais da metade do córtex motor primário está relacionada com o controle das mãos e músculos da face, com uma representação mais específica para esses músculos. Os seus estímulos são responsáveis pelo controle motor contralateral (lado oposto do corpo), ou seja, um estímulo no córtex motor primário à direita irá desencadear um movimento à esquerda e vice-versa.

A segunda região da motricidade chama-se área pré-motora. Ela situa-se anterior ao córtex motor primário, projetando-se cerca de 2 cm em direção à testa. A organização topográfica é grosseiramente igual ao córtex motor primário. Os sinais nervosos gerados na área pré-motora causam padrões de movimento que envolvem grupos musculares que executam funções específicas (posicionar ombros e braços, por exemplo), sendo os sinais enviados para o córtex motor primário para excitar grupos musculares múltiplos. A última área cortical do cérebro diretamente relacionada com o movimento é a área motora suplementar. Ela está localizada, superiormente, à área pré-motora. Quando as contrações são obtidas, a partir de estímulos gerados nessa região, elas são, frequentemente, bilaterais, em vez de unilaterais. Essa área funciona em conjunto com a área pré-motora para provocar movimentos posturais. Elas necessitam de estímulos

mais intensos que o córtex motor primário para serem ativadas e são responsáveis por movimentos do tipo rotação dos olhos, das mãos e do tronco, assim como movimentos posturais.

Ao sair do córtex frontal em direção aos músculos, essas informações trafegam pelo trato corticoespinhal (piramidal). Essa é, sem dúvida, a principal via motora. É interessante saber que ela se origina do córtex motor e do sensitivo, sendo formada por vias provenientes do córtex motor primário (30%), das áreas pré-motora e motora suplementar (30%) e dos córtices somatossensitivos primário e secundário (40%). Após deixar o córtex, a via passa pelo braço posterior da cápsula interna, desce pelo tronco cerebral até as pirâmides bulbares. A grande maioria das fibras troca de lado nesse local, formando o trato corticoespinhal lateral que termina, principalmente, em interneurônios sensitivos (neurônios pequenos que servem, por exemplo, para inibir grupos musculares antagônicos) ou motores da medula espinhal. A menor parte das fibras não muda de lado no bulbo, formando o trato corticoespinhal ventral que, provavelmente, relaciona-se com controles da área motora suplementar. A via piramidal termina com uma sinapse, na região mais da frente da medula, denominada de corno anterior da medula. A partir daí, são acionados os segundos neurônios motores que irão até os músculos que serão ativados de acordo com o movimento planejado.

Um outro aspecto importante relacionado com a motricidade são os tipos de movimentos que podem ser voluntários, reflexos ou rítmicos. Para que eles sejam realizados adequadamente, é fundamental que haja o seu controle. Isso ocorre mediante a ação das diferentes regiões do sistema nervoso que estão relacionadas com a motricidade. Para a realização correta de um movimento é necessário que haja a contração da musculatura agonista e o relaxamento da musculatura antagonista. Por exemplo, para fletir o cotovelo, precisamos contrair o bíceps (e outros músculos flexores) e, mesmo sem

pensar, relaxar o tríceps. Há pacientes em que o relaxamento dos músculos antagonistas não ocorre, gerando uma co-contração de ambos ao mesmo tempo. Isso acarreta um distúrbio do movimento, denominado de distonia (nessas condições, o indivíduo apresenta uma postura inadequada involuntária, como, por exemplo, um desvio do pescoço, conhecido como torcicolo espasmódico). Além desse ajuste dos músculos antagônicos, em que é fundamental que os comandos de vários grupos musculares sejam sincronizados, é necessário um ajuste postural, e um arranjo mecânico dos músculos, dos ossos e das articulações. Para que isso ocorra, é fundamental que haja um fluxo contínuo de informações sensitivas. É por isso que boa parte da via motora sai direto do córtex sensitivo. Essas informações são constantemente retroalimentadas e projetadas, o que permite correções do movimento ao longo do trajeto. É através disso que o jogador acerta o local exato em que a bola irá passar. Se isso não for feito corretamente, a bola iria "bater na canela" do centroavante ou "passar por baixo das pernas" do goleiro... É por esse motivo também que pacientes com problemas que afetam, exclusivamente, a sensibilidade, como em uma polineuropatia sensitiva diabética, podem ter dificuldades para caminhar mesmo tendo a força preservada.

Há três níveis de controle motor organizados hierarquicamente e em paralelo. Esse controle ocorre no córtex cerebral, no tronco cerebral e na medula espinhal. O córtex cerebral é o nível mais superior e, portanto, o mais importante. As informações provenientes das três áreas motoras (córtex motor primário, córtex pré-motor e área motora suplementar) projetam-se entre si e com as outras áreas, sendo responsáveis pelo planejamento, coordenação e execução do movimento. Além das vias corticoespinhais, há outras envolvidas, como as corticobulbares.

O tronco cerebral (TC) participa do controle motor através de três diferentes sistemas neuronais: medial, lateral e aminérgico. O primeiro projeta e regula as vias medulares, integra informações visuais e vesti-

bulares (do equilíbrio), sendo fundamentais para o controle do equilíbrio e da postura e para coordenar o movimento integrado da cabeça e dos olhos. O sistema lateral do TC é importante para controlar os movimentos mais distais dos membros, e o aminérgico serve para modular a transmissão dos estímulos dolorosos. Diferentes vias são utilizadas para isso, tais como, as vestibuloespinhais, as reticuloespinhais, a tectoespinhal, a rubroespinhal e os sistemas ceruleoespinhal (noradrenérgico) e da rafe-espinhal (serotoninérgico). Esses nomes, evidentemente, não são importantes para quem não trabalha na área, mas servem para mostrar como o sistema é complexo e ricamente estruturado.

Por fim, a medula é o nível de controle motor mais inferior. Ela é responsável pelos reflexos automáticos e estereotipados. São esses reflexos que fazem com que tiremos a mão imediatamente ao tocar no fogo ou em um espinho. Fazemos isso automaticamente, ou seja, sem pensar. A medula tem um sistema medial que controla a musculatura axial bilateral. Além disso, tem um outro sistema (lateral) que se projeta ipsilateralmente (para o mesmo lado) e possibilita o controle dos movimentos dos membros superiores e inferiores.

Esse sistema hierárquico depende que cada componente receba informações sensitivas dos nervos periféricos e dos níveis superiores, baseando-se em mapas específicos (como os homúnculos sensitivo e motor, por exemplo). Isso permite um controle contínuo e mais fidedigno. Outra vantagem dessa hierarquia é que permite um controle pelos centros mais elaborados do cérebro e facilita a recuperação de lesões motoras. Em relação com os sinais e sintomas decorrentes de doenças que acometem o sistema motor (Tabela 3), podemos dividi-las em sintomas positivos (em que há aumento de alguma função) e negativos (em que há alguma perda parcial ou total). Podemos dividir, ainda, as lesões naquelas que acometem o primeiro neurônio motor (que vai do córtex cerebral até a medula espinhal) ou o segundo (aquele que inicia no corno anterior da medula

e vai até o músculo). Um exemplo de lesão do primeiro neurônio é a que acomete um paciente que teve um acidente vascular cerebral (derrame) e, como exemplo de envolvimento do segundo neurônio, um indivíduo com sequela de poliomielite (paralisia infantil).

Tabela 3. Principais alterações motoras.

Sintomas positivos	Sintomas negativos
Espasticidade (hipertonia) Aumento dos reflexos (hiper-reflexia) Desencadeamento reflexo repetitivo (clônus) Sinal de Hoffmann Sinal de Babinski Espasmos flexores	Fraqueza (paresia ou plegia) Geração inadequada de força Lentificação dos movimentos Perda da destreza dos dedos Perda do controle seletivo de músculos e segmentos

Fonte: Elaboração própria (2021).

Por fim, é importante saber que, além dessas três regiões, também há controle da função motora pelo cerebelo e pelos núcleos da base. Isso fica nítido quando pensamos na dificuldade motora de um indivíduo alcoolizado, uma vez que o álcool, em excesso, acarreta uma intoxicação aguda do cerebelo. Em relação às dificuldades motoras decorrentes de lesão dos núcleos da base, o grande exemplo são as dificuldades observadas em pacientes com doença de Parkinson, que podem apresentar tremores, rigidez muscular, lentificação dos movimentos, alteração da marcha e da postura, entre outras alterações.

4.3 LINGUAGEM: DA ADULTEZ À SENESCÊNCIA

Sabine Possa Marroni
Danielle Irigoyen da Costa
Mirna Wetters Portuguez

A linguagem é uma função cognitiva bastante complexa, que "incorpora" aspectos emocionais, recruta diferentes tipos de memória (como visuais e auditivas) e depende da integridade de inúmeras outras funções cerebrais. Alguns autores a definem como o meio pelo qual os indivíduos comunicam-se através de um conjunto de símbolos, signos, sons, palavras e frases que serão fortemente dependentes da cultura, do ambiente social, dos códigos, do conhecimento e dos fatores individuais. Propicia a expressão de nossas ideias e sentimentos, a interação com outras pessoas e com o meio em que vivemos. Além disso, permite explicitar significados e dar sentido às nossas vivências e práticas. Um ponto importante a relatar é que a comunicação humana não existe apenas no processo verbal/oral. As formas não verbais de comunicação, como gestos e desenhos também são capazes de transmitir ideias e sentimentos.[1]

[1] Importante uma distinção entre **linguagem** que inclui toda a forma de comunicação, seja através da fala ou mesmo gestos, sons e imagens e a **fala**, que se refere à articulação dos sons/produção oral.

Quais são as regiões cerebrais associadas à linguagem?

O funcionamento da linguagem humana é composto por uma rede de áreas cerebrais conectadas que serão responsáveis pelo planejamento do conteúdo da fala e pela compreensão do que está sendo ouvido; por áreas de articulação dos sons da fala, áreas responsáveis pela elaboração e compreensão da forma das palavras e das frases, áreas envolvidas com a percepção dos signos linguísticos para a leitura e a escrita, áreas de processamento emocional da fala, além de áreas envolvidas com os movimentos dos músculos articulatórios. Necessitam, ainda, como explicitado anteriormente, de outras funções cognitivas como a atenção, a percepção e a memória.

Participam áreas corticais e subcorticais do cérebro, mas o córtex cerebral tem papel de destaque. Essas regiões corticais conectadas constituem uma rede neural, que no hemisfério dominante, serão responsáveis por diversos elementos da linguagem. As áreas de Broca (área motora – expressão) e Wernicke (área de compreensão) (Figura 1) têm um destaque importante nessa rede e são responsáveis por gerenciar as principais áreas da linguagem no cérebro.[2] Além das áreas de Broca e de Wernicke , o fascículo arqueado exerce uma importante função linguística, pois faz a conexão primária entre essas duas áreas.

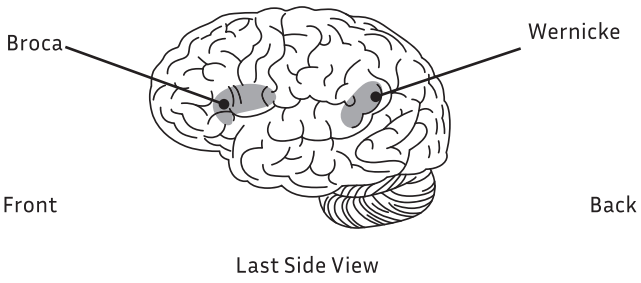


Figura 1. Áreas cerebrais responsáveis pela linguagem.
Fonte: Elaboração própria com base nos dados da pesquisa (2021)

[2] Diferentes regiões cerebrais são acionadas em atividades físicas e cognitivas, por isso, nos referimos às principais áreas da linguagem no cérebro, isto é, outras regiões também podem estar envolvidas a depender da atividade.

O hemisfério dominante para as habilidades linguísticas é o hemisfério cerebral esquerdo[3] (o responsável por "guardar" estas funções na maioria das pessoas destras - mão direita dominante). Isso explica por que muitos indivíduos que sofrem uma lesão desse lado do cérebro como um acidente vascular cerebral (AVC) ou outras doenças, frequentemente perdem ou diminuem a sua capacidade de comunicação, o que chamamos de afasia. Em contrapartida, o hemisfério direito também tem um papel importante para a comunicação humana e, em casos de crianças com lesões no hemisfério esquerdo, poderá "assumir" as funções e o desenvolvimento da linguagem, graças à plasticidade cerebral.

Na maioria das pessoas, as áreas correspondentes à área de Broca e de Wernicke no hemisfério direito estão associadas à comunicação não verbal: gestos, expressão facial, postura e tom da voz, que transmitem significado complementar à mensagem verbalizada.

Níveis ou mecanismos linguísticos

Os níveis ou mecanismos linguísticos que compõem a linguagem funcionam de maneira integrada. Envolvem os sons da voz humana, ou seja, a natureza física da produção e da percepção dos sons orais e articulados da fala humana (fonética), que formarão as palavras e as frases dentro de um contexto de significados (fonologia). E irão variar de uma língua para outra, porque cada som (fonema) tem um modo e um ponto de articulação diferente. Mas depois que adquirimos esse sistema, o nosso cérebro automatiza e memoriza e, então, conseguimos tornar a nossa comunicação efetiva. A memória tem um papel muito importante neste nível.

Outro nível ou mecanismo relaciona-se às regras gramaticais (sintaxe) de como as palavras e as frases são formadas. Essa ordenação das palavras é uma das regras que utilizamos para expressar

[3] Em aproximadamente 95% dos indivíduos, as áreas corticais pela compreensão da linguagem e pela produção da fala são encontradas no hemisfério esquerdo.

o conteúdo de nossas ideias. O nível morfológico está associado às unidades de significado (palavras ou partes de uma palavra) e ainda o nível lexical que envolve a compreensão e produção de palavras.

A musicalidade da fala, ou prosódia, pode ser entendida como a maneira de como falamos as palavras pela entonação, ênfase, pronúncia e ritmo. Muito importante para dar vida às palavras, diferenciar os sentidos e o estado de ânimo do falante. O nível pragmático compreende o modo como a linguagem é usada e interpretada, considerando as características do falante e do ouvinte, e as variáveis do contexto e da situação.

O sentido das palavras e as relações de significados dos signos linguísticos são representados pelo sistema semântico da linguagem. Podemos considerar como um "dicionário mental" capaz de guardar muitos conteúdos, de forma dinâmica e flexível. Nossa capacidade de dar conceitos, compreender e emitir frases e discursos com sentido depende muito desse sistema.

A nossa capacidade de elaborar narrativas, contar e interpretar histórias e fazer relatos através do discurso é desenvolvida ao longo da vida através da prática social e da interação. As regras culturais são estabelecidas em um discurso, onde os interlocutores levarão em conta aspectos da comunicação não verbal (olhares, gestos, expressões, postura) e os linguísticos, que marcam o início da conversação, a sequência narrativa, a concordância ou a discordância, a dúvida, a hesitação e a finalização.

Transtornos da fala e da linguagem em adultos

Transtornos da fala e da linguagem em adultos são geralmente adquiridos, isto é, decorrem de lesões cerebrais causadas, por exemplo, por tumores, por acidente vascular cerebral (AVC), por traumatismos ou demências. Esses transtornos podem ser passageiros ou permanentes e variam de acordo com a gravidade e extensão das lesões e de outros aspectos relacionados ao próprio sujeito.

Entre os distúrbios mais comuns está a afasia, caracterizada pela perda da capacidade de compreensão e/ou expressão da linguagem. Como impactam na comunicação, esses transtornos interferem, também, no relacionamento interpessoal e no desempenho de atividades, ressoando em todas as áreas da vida (pessoal, social, acadêmica e laboral), sendo importante o acompanhamento de um fonoaudiólogo.

O que devo observar?

	Manifestações da Linguagem
Linguagem expressiva	· Há dificuldades para vocalizar pensamentos e ideias, desejos e necessidades? Estão presentes dificuldades para dar nomes aos objetos? (P*eça a pessoa que identifique objetos como lápis, relógio ou partes do corpo*) · Há "deformação" de palavras ou criação de novas palavras (ex.: *datador* ao invés de calendário)? · A capacidade para iniciar diálogos está preservada? · O discurso é coerente? · O vocabulário é adequado aos seus anos de estudo?
Linguagem compreensiva	· O que o indivíduo entende, compreende? Há capacidade para seguir instruções/comandos?
Articulação	· O indivíduo é capaz de produzir sons de maneira clara?
Fluência Verbal	· Há fluidez do discurso com encadeamento de ideias (com sentido)?
Leitura e Escrita	· Estão presentes alterações na escrita sem que haja déficit motor ou declínio cognitivo global? E na leitura? *(Peça ao indivíduo que leia em voz alta um pequeno trecho e escreva respostas a perguntas simples)*

Outros aspectos como ritmo e entonação de fala (ex.: fala lenta e difícil) também devem ser observados, podendo estar associados a aspectos emocionais/psiquiátricos.

A linguagem e o envelhecimento do cérebro

O Brasil e o mundo estão vivenciando um aumento significativo da população idosa. O envelhecimento provoca modificações biológicas, psicológicas e sociais e, à medida que o ser humano envelhece, diversos sistemas terão mudanças anatômicas e fisiológicas. O sistema nervoso também sofrerá com a ação do tempo e o indivíduo poderá diminuir a sua capacidade funcional cognitiva. As queixas de dificuldades cognitivas são comumente relatadas em pessoas acima dos 50 anos de idade. Os principais relatos são as falhas na memória e na velocidade do processamento das informações, podendo trazer algumas mudanças na forma de executar tarefas do dia a dia. Mas essas mudanças do desempenho no envelhecimento dito "normal" não são suficientes para impedir que a pessoa viva de forma autônoma e independente, pois o aprendizado ao longo da vida, as experiências e o estilo de vida, as reservas intelectuais e as condições de saúde podem auxiliar na "otimização" cognitiva, buscando estratégias para compensar as falhas apresentadas. Lembrem-se, não envelhecemos de forma igual. Somos seres com diferenças biológicas, educacionais, sociais, culturais, cognitivas, emocionais e com diferentes somatórios de experiências. Nossa linguagem também sofre mudanças distintas em sua amplitude e na maneira como afetam a qualidade de vida.

Uma característica importante relacionada à linguagem é a sua constante evolução, pois podemos demonstrar ou relatar um pensamento/ opinião de maneiras muito distintas. Ao longo da vida, a depender das experiências, podemos ter um aumento do vocabulário (nosso repertório) e do sistema semântico (significados), aprimorando a nossa habilidade comunicativa, de escrita, do discurso e ainda favorecendo a reserva cognitiva e neuroplasticidade (capacidade do cérebro de mudar e se adaptar ao longo das experiências vividas e dos aprendizados). Esse aspecto merece destaque, pois são melhorias adquiridas com o passar dos anos, evidenciando que nem tudo declina com o envelhecimento.

A linguagem não é tão afetada ao longo do envelhecimento dito normal, comparando com outras funções cognitivas. Os principais relatos envolvem algumas falhas esparsas na compreensão de ordens e conteúdos mais complexos, algumas dificuldades de acesso à palavra na conversação ("falta da palavra") e o discurso mais reduzido (muitas vezes, por menos atividade cotidiana), mas que não comprometem a comunicação de forma geral. Ainda podemos observar maior lentificação na expressão oral, por redução da velocidade de processamento e diminuição da capacidade processual da memória de trabalho. Mas é importante ressaltar que sempre devem ser descartados fatores que possam contribuir para essa diminuição de desempenho na comunicação, como as alterações sensoriais (diminuição da acuidade auditiva e visual), os déficits atencionais, as questões psicológicas/emocionais (como os transtorno de humor), entre outros.

Na presença de doenças neurológicas, como a demência, podemos observar um deterioro mais importante das funções de linguagem. Nas demências leves, podemos identificar uma fala fluente com dificuldades mais evidentes em "achar palavras" mais adequadas para expressar determinada ideia, ou ainda, a impossibilidade de nomear ou recordar nomes de objetos. Nota-se que na maioria das vezes essas dificuldades serão sanadas pelas substituições de palavras e poderão ser facilitadas por aquelas pessoas que têm como hábito a leitura, a escrita e a interação social. No decorrer da progressão da doença, a fluidez poderá diminuir. e nos casos de demências moderadas a graves, a linguagem espontânea será reduzida; o vocabulário estará mais empobrecido; as sentenças, incompletas; o esquecimento, a troca ou omissões de palavras. mais frequentes; e a efetividade da comunicação, mais prejudicada.

Fenômeno "ponta da língua"

Este fenômeno é muito comum e acontece com mais frequência em idosos, mas pode ocorrer em qualquer idade do indivíduo.

Podemos caracterizar como uma dificuldade temporária em encontrar palavras em uma conversação. Essa ocorrência pode estar relacionada ao falante, ou seja, à sua idade ou à presença de algum dano cerebral, ou ainda a fatores relacionados à palavra (frequência do uso e se foi recente ou não). As dificuldades são descritas, em geral, pela facilidade de descrever o significado da palavra utilizando outras palavras de seu repertório e, muitas vezes, conseguem até dizer qual letra inicia (ou letras que compõem) a palavra "perdida".

O cérebro precisa recrutar diversas informações em diferentes estágios, dentre eles a busca pelo significado da palavra (o processamento semântico) e o conjunto de sons que irá formar a palavra que representa aquele significado (o processamento lexical).

Interessante ressaltar que esse fenômeno ocorre mais seguido em palavras que não utilizamos com frequência e diversos fatores pessoais podem contribuir para que isso ocorra mais ou menos vezes. Fique atento se essa dificuldade estiver atrapalhando a sua comunicação em geral e procure ajuda especializada. Mas não desista de "achar" a palavra "perdida". Se isso ocorrer esporadicamente, busque palavras semelhantes relacionadas a ela e às letras que a compõem. Em alguns segundos, ela pode "aparecer" e dar aquela sensação de alívio.

Algumas formas de estimular a linguagem no dia a dia

Nomeação

Busque nomear objetos à sua volta. Estipule uma categoria e escreva ou fale os nomes que a compõe (Ex.: mobílias da casa; itens de limpeza; cores; temperos.) Pense e escreva os ingredientes de uma receita, uma lista de supermercado com produtos e marcas disponíveis ou de sua preferência; Antes de sair de casa, recorde os nomes das ruas onde irá passar, pense nos nomes de pessoas que irá encontrar. Aumente o seu vocabulário buscando palavras pouco conhecidas no dicionário e incremente o seu repertório.

Linguagem espontânea

Participe de grupos, interaja socialmente, converse com amigos e familiares, troque informações. A melhor maneira de manter um bom vocabulário e acesso às palavras é conversando e praticando leitura. Descreva situações vivenciadas no seu dia a dia, marque atividades em grupos e desafie-se em momentos que precise usar palavras para descrever pensamentos, situações, eventos e sentimentos.

Leitura

Escolha uma leitura agradável e realize a atividade em um ambiente tranquilo, iluminado e confortável; aprenda novas palavras e, se preciso, use um dicionário. Faça um entendimento posterior, parafraseando aquilo que acabou de ler. Treine a leitura de uma manchete de jornal em voz alta. Escute a sua voz, perceba a articulação das palavras, observe a pontuação do texto. Mantenha a sua atenção no material do texto. Crie o hábito de ler livros e jornais, aumentando, assim, a sua reserva cognitiva e o seu vocabulário.

Escrita

Faça anotações relacionadas ao seu dia em uma agenda ou em um caderno. Exercite o processo da escrita para atividades do dia a dia, organize as ideias no papel, treine a motricidade, busque auxílio para escrever palavras que não são do seu repertório. Preocupe-se com a grafia e, se não tiver certeza, procure auxílio no dicionário. Escreva os seus sentimentos e pensamentos e depois leia tudo novamente

Em resumo, a linguagem humana é uma função mental importante para a interação social e para o relacionamento interpessoal em qualquer idade. Desde criança, as funções linguísticas são expandidas progressivamente e os diferentes componentes da linguagem (função, forma e significado) vão se desenvolvendo naturalmente. O estímulo

externo e a troca entre os falantes são fatores essenciais para o bom desenvolvimento da linguagem, assim como todo o aparato biológico.

Ao longo da vida, diversos níveis ou mecanismos linguísticos serão aprimorados, acompanhados pelas capacidades cognitivas do indivíduo em resposta às exigências sociais e culturais às quais ele é exposto. Podemos ampliar a nossa habilidade comunicativa pelas nossas experiências e aprendizados, entretanto, fatores negativos como processos neurodegenerativos ou outras doenças do sistema nervoso central podem comprometer a comunicação. A ocorrência de um transtorno da fala e/ou linguagem pode gerar um impacto na funcionalidade e em outras áreas da vida do indivíduo, afetando aspectos pessoais, sociais, acadêmicos e, também, laborais/ocupacionais.

Nesse sentido, ressaltamos a importância de mantermos as habilidades de linguagem estimuladas ao longo da vida utilizando todos os recursos disponíveis, explorando a leitura e a escrita, mantendo a riqueza nas interações e nas socializações, buscando novos conhecimentos e adquirindo mais aprendizado em atividades de seu interesse. Esses aspectos irão contribuir para o aumento do 'capital' mental ou da reserva cognitiva, os quais são aliados na promoção de *qualidade de vida durante o envelhecimento.*

Leitura recomendada

Fuentes D, Malloy-Diniz LF, Camargo CHP; Cosenza, RM. Neuropsicologia:Teoria e Prática. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014. 432 p.

Junqué i Plaja C, Bruna i Rabassa, O, Mataró i Serrat M. Neuropsicologia da Linguagem. Funcionamento normal e patológico - Reabilitação. São Paulo: Livraria Santos Editora; 2006. 216 p.

Nunes ML, Marrone ACH. Semiologia Neurológica. Porto Alegre: Edipucrs; 2002. 600 p.

Sé E, Lasca V. Exercite sua Mente. Guia prático para aprimoramento da memória, linguagem e raciocínio São Paulo: Prestígio; 2009. 159 p.

4.4 MEMÓRIA

Cristiane R. G. Furini

Memória é a capacidade do cérebro de adquirir, armazenar, conservar e evocar informações. Sem a memória, é impossível realizar atividades diárias, estabelecer relacionamentos ou aprender e progredir em nossas vidas. Como descrito por Ivan Izquierdo, "Cada um de nós é quem é porque tem suas próprias memórias". Ou seja, as memórias são fruto das nossas experiências e representam nossa identidade.

A fase de aquisição das memórias é também chamada de aprendizado, em que informações, habilidades ou experiências são adquiridas através da exposição a estímulos. Após o aprendizado, a informação adquirida é então armazenada em um traço de memória estável e duradouro, através de um processo denominado de consolidação e, uma vez armazenadas, as memórias podem ser recuperadas. Esse processo de recuperação das informações armazenadas é também denominado de evocação, lembrança ou recordação, e comprova que o aprendizado realmente deu origem a uma memória.

Assim, só podemos lembrar do que, em algum momento, aprendemos; o que esquecemos ou não foi gravado, não nos pertence. Ou seja, "somos aquilo que lembramos", segundo o filósofo Norberto Bobbio, pois é o acervo de memórias que faz de cada pessoa um ser único. Mas, segundo Ivan Izquierdo, também podemos dizer que cada pessoa é aquilo que resolve esquecer, pois tanto o esquecimento vo-

luntário quanto o que ocorre ao longo da vida constituem processos ativos que envolvem a prática de memória. Assim, o esquecimento de informações é tão importante quanto a lembrança, pois nossa memória descarta o trivial, perdendo, ao longo dos dias e dos anos, aquilo que não nos marcou, o que não nos interessa.

Tanto a aquisição quanto a consolidação e a evocação de informações ocorrem em células denominadas neurônios. No cérebro humano, há cerca de 86 bilhões dessas células. Os neurônios têm prolongamentos por meio dos quais estabelecem redes, comunicando-se uns com os outros. Os axônios são os prolongamentos que transmitem informação em forma de sinais elétricos a outros neurônios, e os prolongamentos sobre os quais os axônios colocam essa informação se chamam dendritos (Figura 1A). Os responsáveis por essa comunicação entre os axônios e os dendritos são substâncias químicas produzidas nas terminações dos axônios e que são denominadas de neurotransmissores. As sinapses são o ponto de comunicação entre as células neuronais, onde os axônios se aproximam dos dendritos e onde ocorre a intercomunicação das células nervosas. No dendrito, proteínas específicas denominadas de receptores reconhecem os neurotransmissores (Figura 1B). É através desse processo de comunicação entre as células neuronais que as memórias são codificadas e então armazenadas em redes neuronais, sendo evocadas por essas mesmas redes ou por outras às quais aquelas se projetam.

Muitos fatores podem regular tanto a aquisição, como a consolidação e a evocação de memórias, como, por exemplo, o nível de alerta, as emoções, o estado de ânimo. Gravamos melhor as memórias de alto conteúdo emocional, lembramos por muito tempo de memórias adquiridas com forte emoção, mas esquecemos rapidamente as memórias mais triviais. Além disso, quando estamos atentos ou de bom humor é possível perceber que é mais fácil aprender ou lembrar de algo, assim como é difícil aprender algo ou lembrar de determinada informação quando estamos ansiosos, estressados, cansados ou deprimidos.

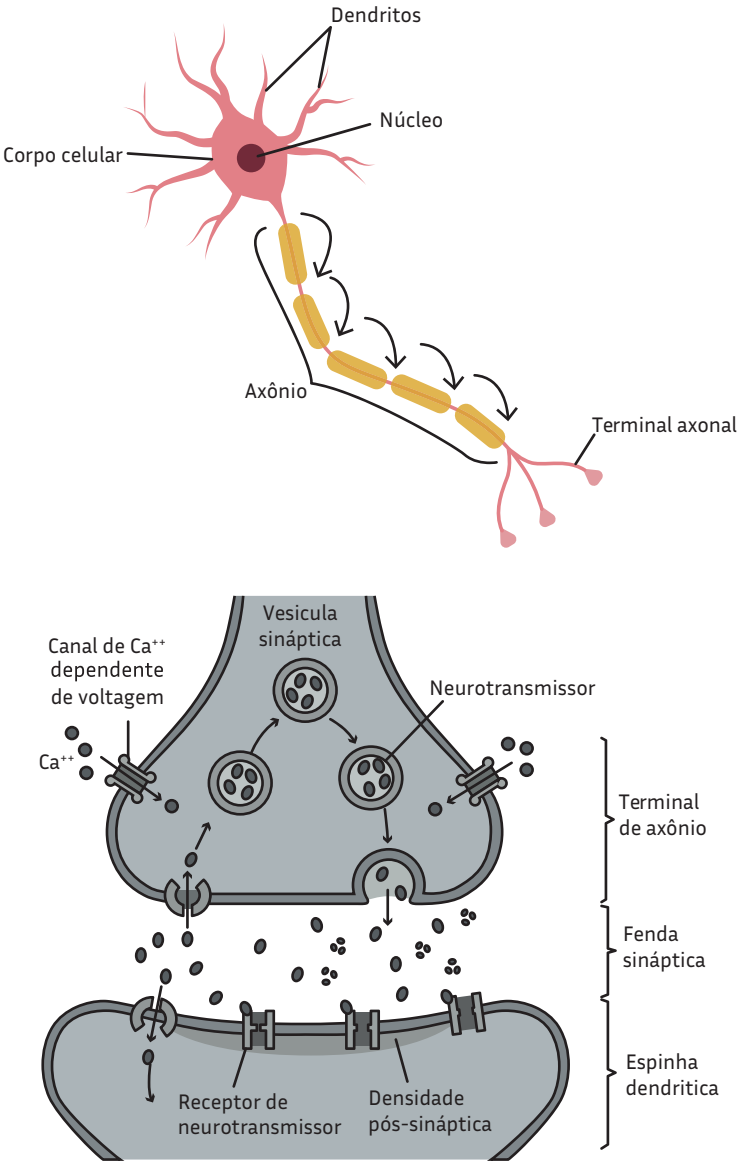


Figura 1. Representação de uma célula neuronal (A) e de uma sinapse (B).
Fonte: Adaptado de A – Tieppo, C. 2019 e B – Eagleman, D., 2017.

Tipos de memórias de acordo com a função e a duração

A nível funcional existe um tipo de memória que é de extrema importância para a aquisição e a evocação de informações, e que se denomina memória de trabalho. Essa memória é a responsável por manter a informação disponível enquanto está sendo percebida e/ou processada, ela não forma arquivos e dura alguns segundos ou, raras vezes, minutos. Esse tipo de memória é processada principalmente por uma porção do cérebro denominada córtex pré-frontal, sendo sustentada pela atividade elétrica de neurônios dessa região e é altamente dependente da nossa atenção seletiva. Um exemplo de memória de trabalho é durante uma conversa com um amigo, em que lembramos das palavras ditas o tempo suficiente para que a frase faça sentido, mas depois de alguns segundos elas desaparecem para sempre. Outro exemplo é quando nos deslocamos de um cômodo da casa para outro para buscar algum objeto, e quando chegamos no cômodo de destino não lembramos o que fomos buscar. Isso é um exemplo de quando a memória de trabalho falha, e essa falha está atrelada ao fato de não estarmos prestando atenção no que se estava executando.

Outra classificação das memórias pode se dar quanto ao tempo que perduram. E podem ser divididas em memórias de curta duração, que duram de 30 minutos a 6 horas, e memórias de longa duração, que perduram por muitas horas, dias e até mesmo anos.

As **memórias de curta duração** são as que usamos para nos lembrarmos do início de um filme, minutos ou poucas horas mais tarde, para entender o filme. Usamos também para localizar o carro no estacionamento do supermercado ou do *shopping center*. É ela também a encarregada de manter as informações disponíveis durante as horas que a memória de longa duração não atingiu a sua forma definitiva. Essas memórias dependem de processos bioquímicos em regiões cerebrais como o hipocampo, o córtex entorrinal e os córtex perirrinal.

As **memórias de longa duração** e as **memórias remotas** são, por exemplo, memórias que duram alguns dias, como um programa de televisão, ou que duram a vida toda, como as da infância, as de eventos e de hábitos adquiridos anos atrás. Essas memórias são armazenadas em diversas áreas do cérebro, incluindo o hipocampo, a amígdala, o cerebelo, o septo, o estriado e regiões diversas do córtex: área cingulada, neocórtex temporal, áreas pré-frontais, córtex retrosplenial, córtex parietal posterior. As memórias de longa duração são formadas e armazenadas no hipocampo e em outras regiões cerebrais também, mais ou menos ao mesmo tempo. O seu processamento é paralelo, contrariamente ao imaginado poucos anos atrás. O armazenamento de cada memória de longa duração em diversos lugares do cérebro explica a sobrevivência delas ao longo dos anos.

Classificação das memórias quanto ao seu conteúdo

As memórias de longa duração podem ser classificadas em dois subconjuntos principais: memória explícita e memória implícita. A memória explícita também é denominada de memória declarativa, pois pode ser expressa voluntariamente, por meio da linguagem e de outras formas de comunicação. Já a memória implícita não requer intervenção consciente para que seja recuperada (Figura 2).

As **memórias explícitas** podem ser ainda classificadas em **memórias semânticas** ou **episódicas**. As semânticas representam a memória consciente e intencional de conceitos, fatos e conhecimentos, como por exemplo, o conhecimento de medicina, história, francês e música. Enquanto a memória episódica é a lembrança consciente de um episódio, da sequência de eventos que o caracterizou e de sua localização espaço-temporal. Alguns exemplos são o nascimento de um filho, a formatura, o casamento, lembramos em detalhes o que se passou em eventos marcantes que vivenciamos, ou seja, são memórias autobiográficas. O aprendizado e o armazenamento das

memórias explícitas requerem a integridade do lobo temporal medial, que compreende estruturas como o hipocampo, o giro denteado, juntamente com os córtices entorrinal, perirrinal e para-hipocampal.

As memórias implícitas ou memórias não declarativas possuem várias subdivisões. Uma delas abrange as memórias de procedimentos que estão relacionadas com as habilidades necessárias para fazer algo, como andar de bicicleta, tocar um instrumento musical, nadar, surfar, varrer, dirigir. Essas memórias utilizam estruturas cerebrais como o estriado e o cerebelo. As memórias implícitas podem ainda ser classificadas como associativas ou não associativas e estão estreitamente relacionadas a algum tipo de resposta ou comportamento. Empregamos a memória associativa, por exemplo, quando começamos a salivar pelo simples fato de olhar para um alimento apetitoso, por termos, em algum momento de nossa vida, associado o seu aspecto ou o seu cheiro à alimentação. Outro exemplo é o de evitar colocar os dedos na tomada para não sofrer um choque elétrico. As memórias associativas dependem de estruturas como a amígdala e o cerebelo. Por outro lado, a memória não associativa, conhecida como habituação, depende das vias reflexas e é resultado da repetição de um estímulo sem associá-lo com outro, por exemplo, conseguir trabalhar em ambientes com bastante ruído.

Outro subtipo de memórias implícitas são as memórias evocadas por meio de dicas, e que recebem o nome de *priming*. É um processo no qual a exposição a um estímulo torna mais fácil lembrar informações relacionadas ao estímulo em um momento posterior. Uma maneira de demonstrar o *priming* é quando participantes de pesquisa são solicitados a olharem para uma longa lista de palavras, e ao invés do pesquisador pedir ao sujeito do teste para lembrar as palavras inteiramente da memória, se fornece fragmentos das palavras, e assim se avalia se a informação parcial é suficiente para permitir uma recuperação bem-sucedida.

Entretanto, é importante salientar que, embora o modelo de classificação de memórias represente uma excelente base para a compreensão das modalidades de memórias, parece operar com uma simplificação excessiva. Com base em uma ampla gama de estudos realizados sobre o assunto, vários modelos alternativos de memória têm sido propostos. Contudo, um modelo que possa explicar o funcionamento da memória em detalhes ainda não foi proposto. Portanto, é possível acreditar que os vários modelos e teorias devem ser integrados.

Muito do conhecimento que se tem sobre o funcionamento da memória foi obtido através de estudos com indivíduos em que alterações anatômicas causadas por trauma ou cirurgia levaram ao prejuízo da memória. O caso mais famoso foi do americano Henry Gustav Molaison, conhecido como paciente H. M. e que foi estudado pela psicóloga Brenda Milner. A amnésia de H. M. ocorreu devido a uma intervenção cirúrgica, realizada quando ele tinha 27 anos, para tratar a epilepsia que havia sido causada por uma lesão encefálica que ele sofrera aos sete anos em um acidente de bicicleta. Quando adulto, as crises epiléticas o haviam tornado incapaz de trabalhar e levar uma vida normal. Assim, realizou-se a remoção de parte do lobo temporal medial, região cerebral em que se localizam importantes estruturas relacionadas ao processamento de memórias, como o hipocampo. Após a cirurgia, as crises de H. M. ficaram sob controle, mas ele passou a apresentar déficit de memória. Os pesquisadores que acompanharam H. M. após a cirurgia, verificaram que a sua memória estava intacta em relação aos eventos anteriores à cirurgia, mas que ele não conseguia mais formar novas memórias a respeito de pessoas, lugares ou objetos. Outra questão importante verificada foi que H. M. não teve sua memória de procedimentos prejudicada, uma vez que era capaz de aprender a realizar novas tarefas, mesmo que não pudesse verbalizar o que havia aprendido. O caso de H. M. permitiu pela primeira vez destacar que as memórias não declarativas se baseiam em circuitos neuronais

diferentes dos circuitos neuronais do lobo temporal medial e, acima de tudo, não requerem processos de memória consciente.

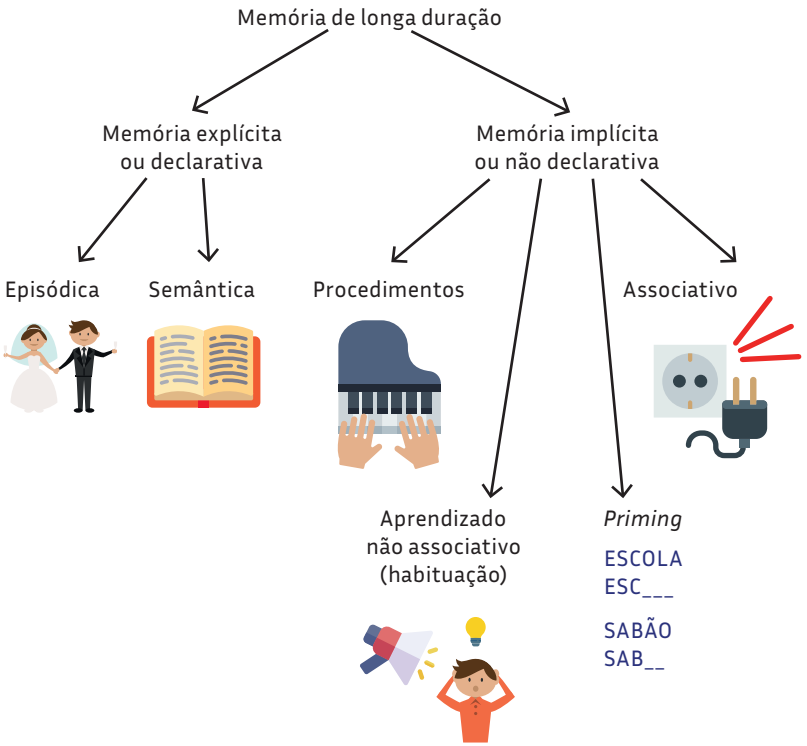


Figura 2. Esquema demonstrando a classificação das memórias quanto ao seu conteúdo.
Fonte: Elaboração própria (2021).

Evocação, reconsolidação e extinção de memórias

A forma de avaliar uma memória é através da sua evocação. Quando lembramos de algo, o cérebro deve recriar em instantes as informações armazenadas. A reativação de uma memória, por meio de sua evocação, pode resultar em sua desestabilização e levar a

sua modificação. A reconsolidação é um dos processos que pode ocorrer quando uma memória é evocada, e consiste em uma nova estabilização das informações evocadas, permitindo que memórias já consolidadas quando evocadas e labilizadas, se tornem novamente estáveis. Esse processo possibilita uma janela de oportunidades para a manutenção, fortalecimento e atualização da informação evocada, permitindo, por exemplo, a incorporação de informações adicionais. É importante destacar que a reconsolidação não é a repetição da consolidação, pois os processos moleculares, as estruturas cerebrais e o curso temporal envolvidos são diferentes.

Outro processo que pode ocorrer com a evocação de uma memória é a extinção, que foi descrita por Ivan Pavlov há mais de um século, e consiste na inibição de uma resposta aprendida. Importante destacar que a extinção não significa esquecimento, pois as memórias extintas podem ser trazidas à tona de diversas formas, entretanto isso não é possível com as memórias esquecidas. Assim, a extinção é um processo ativo de aprendizagem decorrente da reexposição à informação/situação na ausência de reforço, a qual leva a formação de uma nova memória que se sobrepõe à original. Por isso a extinção tem um importante papel terapêutico, como na terapia para tratamento de transtorno de estresse pós-traumático ou de transtorno de ansiedade. Nessa terapia, chamada de terapia de exposição, em um ambiente controlado, um profissional habilitado apresenta análogos de uma situação estressante ao paciente, demonstrando que o fato não está mais ocorrendo e que o paciente está seguro e protegido em um ambiente de terapia. Com isso, aos poucos, o paciente deixa de associar os estímulos à situação real que desencadeou o trauma e vai inibindo a memória deste. Devido à sua importância, a extinção é uma das áreas de grande investigação da neurociência.

Leitura recomendada

Frankland, P., & Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nature Review Neuroscience*, *6*, 119-130.

Izquierdo, I. (2010). *A arte de esquecer* (2. ed). Vieira & Lent.

Izquierdo, I. (2018). *Memória* (3. ed.). Artmed.

Izquierdo, I., Myskiw, & J., Furini, C. (2020). Biologia do aprendizado e da memória. In J. Quevedo & I. Izquierdo (Eds.), *Neurobiologia dos transtornos psiquiátricos* (pp. 87-97). Artmed.

Kandel, E. (2009). *Em busca da memória*. Companhia das Letras

Kandel, E., Dudai, Y., & Mayford, M. (2014). The molecular and systems biology of memory. *Cell*, *157*(1):163-86.

Lamprecht, R., & LeDoux, J. (2004). Structural Plasticity and Memory. *Nature Review Neuroscience*, *5*, 45-54.

Squire, L.R., & Dede, A. (2015). Conscious and Unconscious Memory Systems. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, *7*, a021667.

5 O ENVELHECIMENTO E O CÉREBRO

Wyllians Vendramini Borelli
Lucas Porcello Schilling
Mirna Wetters Portuguez

Por que envelhecemos?

No processo natural de todos os seres vivos, a morte é decorrente da vida. O ciclo vital se caracteriza pelo progressivo declínio funcional das diversas unidades do corpo humano, de maneira irreversível e indistinta. Esse processo afeta todos os órgãos do corpo, mas de maneira diferente e com intensidade distinta. De modo geral, o corpo perde progressivamente sua complexidade. Ao nível biológico, o envelhecimento é o acúmulo gradual de dano molecular e celular. Os neurônios parecem sofrer particular efeito biológico do tempo: regiões com alta plasticidade sináptica são mais vulneráveis ao envelhecimento.

Uma série de fatores influenciam no envelhecimento do cérebro: alguns herdados, outros acumulados durante a vida, como o exercício físico, hábitos saudáveis (ou não), e o estresse. A carga genética é descrita como determinante de cerca de 60% da variação de performance em testes cognitivos. O restante é explicado por experiências acumuladas e pela exposição a diferentes contextos ao longo da vida, com impacto fisiológico, psicológico e biológico

nas funções cognitivas. A senescência cerebral está muito ligada a tudo que passamos e experimentamos durante a vida, levando a um estudo complexo das interações do meio ambiente com nosso cérebro.

O cérebro envelhece, afinal?

Sim, mas isso não significa que ele necessariamente perde suas funções. Grande parte do funcionamento neuronal permanece na senescência, sendo que algumas áreas do cérebro são mais vulneráveis ao efeito do tempo. Essas alterações podem ser visualizadas através dos exames de imagem do cérebro, sendo que cada exame é útil para avaliar aspectos diferentes. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética mostram a estrutura do cérebro até camadas mais profundas do crânio, e possibilitam medir o volume e a espessura de cada área. Já a Tomografia por Emissão de Pósitrons, ou PET/CT, consegue medir diferentes processos cerebrais, como a ativação de neurônios, e estima o metabolismo de glicose em cada área. Por último, a ressonância funcional permite analisar a função do cérebro em atividade – são feitas tarefas dentro da máquina para saber qual região do cérebro é responsável por uma função (por exemplo, lembrar de algum evento, ou olhar para rostos).

Dentro do envelhecimento, o cérebro inteiro sofre uma redução de volume e de espessura de seus giros – o seu aspecto "dobrado" fica mais acentuado. Assim como algumas partes do corpo, o cérebro também envelhece de modo diferente, dependendo de cada área. O lobo frontal, região do cérebro mais próxima da testa, parece sofrer uma redução de estrutura mais acentuada, chamada de atrofia cortical. O lobo frontal também mostra ativação neuronal menor em relação a outras áreas, e é chamada de hipometabolismo regional (Quadro 1). Essa região do cérebro é responsável por uma série de funções e tarefas, mencionadas antes como funções executivas. Logo, o estudo de conexão dessa área mostra que ela se conecta com menos inten-

sidade com o restante do cérebro, especialmente quando avaliadas a atenção, a velocidade de processamento e as funções executivas.

No entanto, algumas regiões permanecem inalteradas ou demonstram poucas alterações ao longo do processo de senescência. Essas áreas são denominadas como estáveis, e compreendem as partes do cérebro mais centrais. Essas mesmas áreas não alteram o seu metabolismo, e os estudos geralmente mostram que a conectividade fica inalterada. Outras áreas mais posteriores do cérebro, como o lobo occipital e o cerebelo, também não são vulneráveis à senescência.

Hipometabolismo	Metabolismo mantido
Lobo frontal: · Córtex cingulado anterior · Córtex pré-frontal medial e dorsolateral · Córtex orbitofrontal Insula Lobo temporal: · Polo temporal · Córtex temporal lateral Lobo parietal: · Córtex parietal inferior, supenor e supramarginal	Cortex motor primário Lobo occipital: · Áreas visuais · Córtex cingulado posterior Precúneo Lobo temporal mesial: · Hipocampo · Amígdala · Giro parahipocampal Tálamo Putamen e globo pálido Cerebelo

Quadro 1. Áreas cerebrais com alterações metabólicas relacionadas ao envelhecimento normal.

Fonte: Adaptado de Berti, 2014.[1]

[1] Berti V., Mosconi L.; Pupi A. Brain: Normal Variations and Benign Findings in FDG PET/CT imaging. PET Clinics. 2014 Abr; 9(2):129-40.

Quando o cérebro envelhece?

Muito vem se avançando no estudo da gerontologia, a ciência que estuda o envelhecimento. O envelhecimento afeta os processos cognitivos de maneira distinta. Algumas funções apresentam declínio ao longo da vida, como velocidade de processamento, memória de trabalho e aquisição de memória episódica. Em seguida, o declínio afeta a atenção, a habilidade de executar multitarefas e a solução de problemas.

O envelhecimento começa desde a concepção da vida, na fecundação. A partir da primeira divisão celular, o tempo começa a tecer seus efeitos sobre as células do nosso corpo, inexoravelmente, até a morte. Nosso cérebro, entretanto, começa a sofrer os efeitos do envelhecimento mais tardiamente, a partir dos 40 anos de vida. Nossas habilidades de memória, atenção, percepção visual, linguagem, entre outras, são genericamente chamadas de funções cognitivas, conforme citado no capítulo anterior. Essas funções compõem a conversa entre amigos, nossas lembranças do passado, o planejamento do futuro e a resolução de problemas. Elas compõem sistemas complexos que envolvem diversas áreas do cérebro, interconectadas entre si, para que possamos executar cada uma dessas funções conjuntamente.

As funções cognitivas também podem ser, resumidamente, classificadas como inteligência fluida e inteligência cristalizada. A chamada inteligência fluida engloba as funções que exigem flexibilidade do pensamento – como resolução de problemas, estratégias, planejamento, alternar atenção. Mas não ocorrem apenas perdas nesse processo. Algumas funções cognitivas tendem a melhorar com o processo de envelhecimento, como a memória semântica e o vocabulário, compondo a inteligência cristalizada. Ela é assim chamada, "cristalizada", pois envolve funções que tendem a aumentar com o passar do tempo – como visto nos cristais. O conhecimento de fatos do mundo, como a queda das torres gêmeas, nomes dos países e seus presidentes, entre outros, podem crescer com o tempo,

e a isso chamamos de memória semântica. A habilidade de buscar sinônimos, antônimos, formar frases complexas e distintas compõem o nosso vocabulário, o qual pode se aperfeiçoar até idades avançadas, o que pode justificar o grande interesse de pessoas mais velhas por realizar exercícios tipo palavras-cruzadas ou caça-palavras.

E a memória?

A memória é um domínio particularmente importante no processo de envelhecimento. Ela é composta por três mecanismos de funcionamento: aquisição, armazenamento e evocação. Existem várias formas de classificar os diferentes tipos de memória, mas uma das que mais chama atenção no envelhecimento é a memória de longo-prazo episódica. A memória de longo-prazo episódica é composta por lembranças e eventos autobiográficos, como vimos nos capítulos anteriores. Justamente a memória, uma das funções mais importantes do ser humano, é afetada em algumas doenças que acontecem de forma mais frequente no processo de envelhecimento, como a doença de Alzheimer. Saber diferenciar o envelhecimento normal ou patológico é de fundamental importância para todos, e identificar a doença de Alzheimer de forma precoce permite abordá-la desde fases muito iniciais, visando minimizar os sintomas e desacelerar a sua progressão. A Tabela 1 resume alguns pontos fundamentais na diferenciação do envelhecimento normal em comparação ao não normal.

Tabela 1. Sinais que podem indicar alguma doença demencial e sinais normais com o envelhecimento.

Sinais de doença de Alzheimer ou doença demencial	Sinais de envelhecimento relacionado à idade
Perda de memória que atrapalha o dia a dia: datas e eventos importantes, perguntar a mesma informação repetidamente, necessitar ajuda de familiar ou de lembretes para tarefas diárias	Algumas vezes esquecer nomes ou compromissos, mas lembrar depois.
Dificuldade em resolver problemas: seguir uma receita familiar, pagar as dívidas em dia, contar o troco. Levar mais tempo em se concentrar para atividades usuais.	Fazer erros eventuais quando estiver acompanhando uma lista de afazeres.
Dificuldade em completar tarefas domiciliares, no trabalho ou no lazer: problemas de chegar em um lugar familiar, lembrar de regras de um jogo favorito.	Ocasionalmente precisar de ajuda para assistir um programa de televisão ou para ligar o micro-ondas.
Confusão em tempo ou espaço: perder a noção de datas ou da passagem do tempo. Esquecer onde está ou como chegou ali.	Ficar confuso sobre o dia da semana, mas lembrando logo após.
Novos problemas com a fala ou na leitura: problemas em seguir uma conversa, parar no meio da conversa ou ficar repetindo frases. Dificuldade em achar a palavra certa.	Algumas vezes ter dificuldade em achar a palavra certa.
Esquecer onde colocou algum objeto: perder coisas e ser incapaz de buscar onde colocou. Pode acontecer mais frequentemente com o tempo de doença.	Colocar coisas no lugar errado às vezes, mas lembrando após esforçar-se.
Retrair-se no trabalho ou em atividades sociais: sair de atividades que gosta, evitar eventos sociais.	Às vezes se sentir cansado com obrigações sociais, com eventos ou com o trabalho.
Mudança na personalidade ou no humor: mais confusão, deprimido, ansioso ou agressivo.	Ficar irritado quando a rotina muda por vezes.

Fonte: Elaboração própria (2021).

O que é a demência?

A demência é uma fase avançada de alguma doença que leva à incapacidade do indivíduo. Normalmente, a doença cerebral é degenerativa e leva à perda progressiva de habilidades e, então, à perda da autonomia. O tipo de demência mais comum do mundo é a doença de Alzheimer, ou mal de Alzheimer. Outras doenças demenciais existem, com características patológicas e clínicas diferentes do Alzheimer, como doença por Corpúsculos de Lewy, demência frontotemporal e demência vascular. Outras causas reversíveis de comprometimento cognitivo também existem, como infecção no sistema nervoso central, hipotireoidismo, falta de vitaminas, entre outras.

A doença de Alzheimer é causada pelo acúmulo anormal de substâncias tóxicas no cérebro, chamadas de proteína tau fosforilada e proteína beta-amiloide. Isso gera uma série de alterações inflamatórias no sistema nervoso central, que acarreta o esquecimento. Uma área específica do cérebro parece estar comprometida nesse processo: o hipocampo. Essa área é responsável por criar novas memórias, captando e guardando em outras regiões do cérebro. Particularmente, como já vimos, a doença de Alzheimer afeta a memória episódica, ou seja, a capacidade de criar novas memórias de eventos e novas lembranças. Existem diversos estudos e pesquisas para o tratamento dessa doença, e a pesquisa é fundamental para desenvolver novos medicamentos contra esse problema.

Hoje sabemos que esta doença pode ser evitada em até 60% das pessoas. Isso significa que está nas nossas mãos o poder de lutar contra o início deste problema, e podemos fazer muito para nos defender contra ela. O primeiro passo é cuidar da alimentação. Muitas verduras e legumes têm se mostrado aliados em combater a inflamação no cérebro, além de frutas frescas durante o dia. Isso inclui cessar o tabagismo, evitar abuso de álcool, alimentos processados ou muito gordurosos. O segundo passo é a prática de exercício físico,

especialmente aeróbio, pelo menos, três vezes na semana durante 30 minutos. O terceiro passo é manter o cérebro ativo: lendo novas histórias frequentemente, reunindo-se com grupo de amigos, fazendo palavras cruzadas, meditando e mantendo-se em equilíbrio e paz.

O cérebro sempre envelhece da mesma forma?

Uma característica marcante encontrada nos estudos em gerontologia é a grande variabilidade cognitiva nos idosos. Enquanto a maioria das pessoas envelhece sem doenças importantes, uma parcela significativa pode ser acometida por processos patológicos. No entanto, algumas pessoas parecem ter o cérebro resistente ao processo de envelhecimento, fugindo desta lógica entre normal--doente. Esses indivíduos têm diversos nomes ao redor do mundo: aqui, chamaremos de *superidosos*.

Algumas regiões do mundo são conhecidas pelos seus habitantes, os quais atingem a idade de 100 anos com muita saúde física e mental. Essas áreas são chamadas de "Zonas azuis" e foram identificadas por uma série de estudos que buscaram entender como essa população chegou em uma idade avançada da vida com muita saúde. O segredo parece ser constituído de nove peças fundamentais: mova-se naturalmente, tenha um propósito na vida, acalme-se, regra dos 80% (comer até alcançar 80% da saciedade), dieta baseada em plantas, beba de maneira saudável, ache sua tribo, família em primeiro lugar, e pertença a sua comunidade.

Os cérebros dos *superidosos* também são diferentes dos cérebros de idosos cognitivamente normais. Isso significa que algumas áreas estão ligadas ao envelhecimento supersaudável. Uma área bem central, chamada de Cíngulo Anterior, tem sido repetidamente associada aos *superidosos*, estando ela mais espessa que o normal – além de mostrar maior atividade metabólica cerebral. Ela é responsável por uma série de funções, entre elas a busca de recompensa, modulação

do estado de humor e de várias funções cognitivas – incluindo a memória. Em outras palavras, essa área pode ser a chave para ser um *superidoso*. Além dessa região, o hipocampo também parece ter uma função especial nesse grupo de idosos.

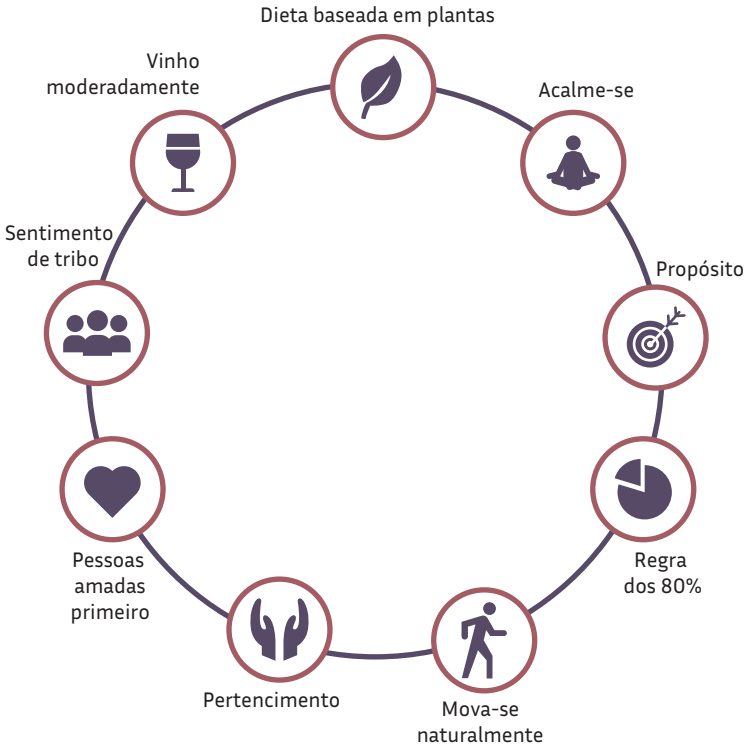


Figura 1. Os 9 segredos da longevidade. Na ordem de cima para baixo: Dieta baseada em plantas, acalme-se, propósito, regra dos 80%, mova-se naturalmente, pertencimento, pessoas amadas primeiro, sentimento de tribo, vinho moderadamente.
Fonte: Adaptado de Blue Zones Project (2019).[2]

[2] Disponível em: https://www.bluezones.com/2016/11/power-9.

O que devo fazer para melhorar meu cérebro com o envelhecimento?

Muitas atividades podem ser feitas para cuidar da saúde do cérebro. Essas atividades, mostradas na Figura 1, ajudam muito para manter a saúde do cérebro, e vamos explicar algumas que estão comprovadamente associadas ao envelhecimento bem-sucedido e, portanto, saudável.

O primeiro passo é buscar reduzir o dano aos neurônios: tratar as doenças clínicas mais comuns entre a população, como diabetes e hipertensão arterial. Além disso, a obesidade é um fator de risco para envelhecer mais rápido. Isso significa consultar regularmente com seu médico e cuidar da alimentação. Prevenir lesões na cabeça, como quedas ou agressões ao cérebro. Parar de fumar, que é outro aliado forte na saúde do cérebro – estudos mostram que o cigarro tem fator importante em prejudicar o fluxo sanguíneo para o cérebro. Reduzir a poluição de ar, preferindo menos tempo em grandes avenidas ou uso excessivo de veículos para locomover-se.

E mais: aumentar a poupança cerebral, também chamada Reserva Cognitiva, ou seja, manter a realização de atividade física frequente, que também ajuda secundariamente ao tratamento das doenças que mencionamos acima. Evitar uso excessivo de álcool, que igualmente tem efeito nocivo para os neurônios e neurotransmissores. Cuidar da saúde mental – levando em consideração que uma alta porcentagem de idosos têm componente de depressão e ansiedade, que devem ser tratados para uma vida mais feliz. Prestar atenção na audição: diminuir os sons que escuta pode levar ao isolamento e uma série de consequências ruins por isso. Portanto, manter o contato social é também essencial – para rir do presente, lembrar do passado e planejar o futuro.

Afinal, o futuro está nas nossas mãos, e todos queremos envelhecer com qualidade de vida.

Leitura recomendada

Associação Brasileira de Alzheimer [Internet]. Porto Alegre; 2021 [citado em 21 de abril de 2021]. Disponível em: http://www.abraz.org.br.

Buettner D, Skemp S. Blue Zones: Lessons From the World's Longest Lived. Am J Lifestyle Med. 2016 Jul 8;10(5):318-321. https://doi.org/10.1177/1559827616637066.

Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Lancet. 2020 Aug 8;396(10248):413-446. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6. Epub 2020 Jul 30. Cited in: PubMed; PMID 32738937; PMCID PMC7392084.

6 ENTENDENDO O CÉREBRO QUANDO ESTAMOS DORMINDO

Camila dos Santos El Halal
Magda Lahorgue Nunes

O sono, por definição, é um estado caracterizado por imobilidade, postura típica (em humanos, deitada e de olhos fechados), e uma redução de resposta aos estímulos do ambiente. Apesar da franca redução da mobilidade e da reação ao ambiente, constitui um período de intensa atividade controlada por várias regiões do cérebro e que influencia o funcionamento de todos os demais órgãos e sistemas, atuando no reparo tecidual, na consolidação de memórias e no controle metabólico.

Padrões de sono semelhantes aos humanos são encontrados em outros mamíferos terrestres, e padrões comportamentais de sono são observados em outras espécies animais, inclusive em insetos, sugerindo uma função importante desse estado no funcionamento adequado dos diversos organismos terrestres.

Por que dormimos?

O sono de qualidade está implicado no funcionamento de todos os sistemas do corpo humano. Estudos científicos vêm demonstrando redução da quantidade de sono noturno nas últimas décadas, relacionados à iluminação noturna e, mais recentemente, da frequência

de luz emitida por *notebooks*, *smartphones*, televisores e *tablets*, extremamente efetivos em inibir a liberação da melatonina, hormônio promotor do sono liberado pelo cérebro e estreitamente ligado à ausência de iluminação. A redução crônica da duração do sono vem sendo relacionada a maior risco de obesidade e de desenvolvimento de diabetes tipo 2, depressão, doenças cardiovasculares e, possivelmente, comprometimento da função renal, além do impacto na qualidade de vida. Mesmo privações agudas de sono têm sido relacionadas a maior ativação de fatores de inflamação, como as interleucinas 1 e 6 e o fator de necrose tumoral, em indivíduos jovens saudáveis. Do contrário, um sono reparador favorece a regulação imunológica. Todos esses fatores sugerem uma implicação de alterações crônicas do sono sobre aumento do risco da mortalidade geral.

Apesar de as funções exatas do sono não estarem totalmente esclarecidas, alguns fatos sugerem que ele representa um papel essencial para a manutenção da vida:

> a) passamos ao menos um terço das nossas vidas dormindo, e nenhuma tecnologia até hoje desenvolvida pelo homem é capaz de substituir o efeito de uma noite de sono sobre nosso bem-estar;
>
> b) padrões e ciclos de sono estão presentes e são detectados em bebês ainda no período gestacional, a partir de, aproximadamente, 27 semanas de gestação. Somado a isso, os primeiros 12 meses após o nascimento, período em que a exposição a estímulos novos e aquisição de habilidades é mais rica, concorre com o período de maior duração de sono da vida de um indivíduo. De fato, um recém-nascido dorme, em média, entre 14 e 17 horas por dia, podendo dormir até 18 das 24 horas e, próximo dos 12 meses de idade, a criança ainda necessita entre 12 e 15 horas de sono por dia. Esse fato sugere que o sono esteja implicado em mecanismos de estimulação endógena, que corresponde a descargas sensoriais para o desenvolvimento neuronal e a criação de conexões entre

estruturas cerebrais, assim como na plasticidade cerebral, ou seja, a capacidade do cérebro em desenvolvimento adaptar sua função e estrutura em resposta a estímulos ambientais.

c) o sono não foi extinto com o processo evolutivo, apesar de representar um período de extrema fragilidade física aos nossos ancestrais hominídeos que dormiam desabrigados e vulneráveis a ataques de mamíferos maiores.

A preparação para o sono noturno inicia durante o dia

O ritmo circadiano, originado do latim *circa*, "cerca de", e *diem*, "dia", refere-se a um ritmo biológico intrínseco de aproximadamente 24 horas de duração, que coordena modificações físicas, metabólicas e comportamentais, sendo guiado por estímulos internos e externos ao organismo, em especial, a luz. Em humanos, o ritmo circadiano, também chamado de relógio biológico, regula uma série de funções como alimentação, sono, temperatura corporal e produção hormonal. Os mecanismos de regulação do relógio biológico localizam-se em uma região cerebral denominada hipotálamo, no núcleo supraquiasmático. Esse é constituído por milhares de células que recebem informações sobre exposição à luz diretamente através dos olhos, controlando nosso ritmo comportamental. Assim, a ausência de luz estimula a retina a mandar sinais ao núcleo supraquiasmático que, por sua vez, sinaliza à glândula pineal a produzir e liberar a melatonina, induzindo ao sono (Figura 1). Somado ao processo circadiano de controle do sono e da vigília, ocorre o processo homeostático, que consiste no acúmulo de substâncias promotoras do sono (em especial a adenosina, produzida pelo gasto de ATP). Quanto maior o tempo acordado, ou seja, quanto maior o débito de sono, maior é a pressão de sono exercida pelo processo homeostático (Figura 2). O motivo da sensação de melhora dos níveis de energia e vigilância após uma

sesta diurna está no alívio parcial da pressão homeostática. O relógio biológico é também regulado, em âmbito molecular, por uma série de genes, denominados genes relógio (*CLOCK genes*). A descrição dos mecanismos moleculares de controle circadiano foi condecorada com o prêmio Nobel de Medicina, em 2017. Dentre os vários genes descritos, o gene PERIOD, cuja proteína por ele codificada (PER) sofre acúmulo durante a noite e é degradada no transcorrer do dia. Assim, a concentração de tal proteína oscila nas 24 horas, em sincronia com o ritmo circadiano, atuando na regulação fisiológica do organismo.

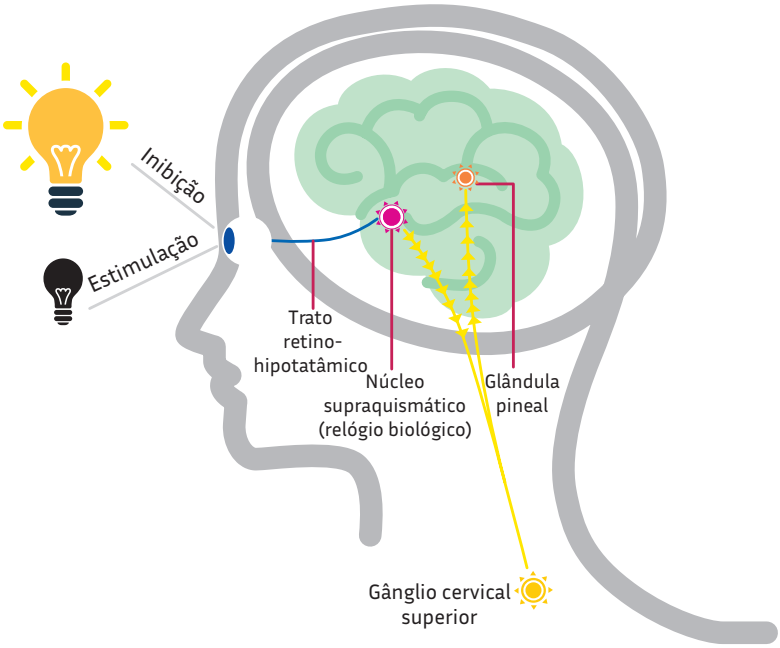


Figura 1. O relógio biológico cerebral e sua influência pela luz.
Fonte: Modificado de Amaral FG, Cipolla-Neto J., 2018.

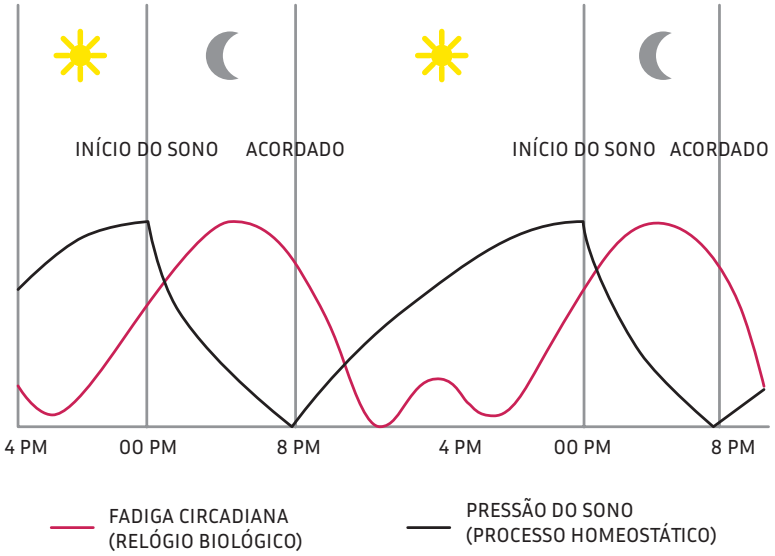


Figura 2. A interação entre o Processo Circadiano e o Processo Homeostático.
Fonte: Modificado de Borbély et al. 2016.

Os ciclos de sono

Nosso sono não ocorre de maneira uniforme no transcorrer da noite. Uma noite de sono é constituída de 4 a 6 ciclos, durando em média 90 minutos cada, intercalados com despertares curtos e, via de regra, imperceptíveis. A duração de cada ciclo aumenta com o transcorrer da noite, podendo também ser influenciada por vários fatores, dentre eles padrões recentes de sono, presença de apneias/pausas respiratórias (em indivíduos obesos ou com hiper-resistência de vias aéreas superiores), bem como pelo consumo de álcool ou outras substâncias depressoras ou estimulantes do sistema nervoso central.

Compondo o ciclo de sono estão os estágios do sono. Dois diferentes estágios de sono ocorrem nos seres humanos: o sono REM, constituído por movimentos oculares rápidos (da nomenclatura em

inglês *rapid eye movement* – REM), e não REM (NREM). Os estágios do sono, bem como uma série de outras variáveis respiratórias, cardíacas e musculares são obtidas a partir do exame de polissonografia.

O sono NREM é o estágio inicial do sono normal em crianças a partir dos seis meses de idade e em adultos, dividindo-se em estágios 1, 2 e 3, conforme a profundidade do sono e as características polissonográficas. O sono inicia pelo estágio 1 do sono NREM, que é breve, durando em média entre 1 e 7 minutos, e a partir do qual somos facilmente despertados. Nele, ocorre a lentificação da respiração e da frequência cardíaca, bem como relaxamento muscular, podendo ocorrer alguns espasmos musculares, somado à lentificação da atividade elétrica cerebral. A esse segue-se o estágio NREM 2, que otimiza o relaxamento muscular e a redução das frequências cardíaca e respiratória, bem como da temperatura corporal. Esse é o estágio de sono mais prevalente no período de sono normal. O estágio NREM 3 corresponde ao estágio de sono mais profundo e restaurador, de difícil despertar por estímulo externo. Nesta situação, a polissonografia detecta atividade cerebral bastante ampla e lentificada, e as frequências respiratória e cardíaca são as mais baixas. O estágio REM é o estágio de maior atividade cerebral, durante o qual as frequências cardíaca e respiratória voltam a subir próximas àquelas do despertar. Na polissonografia, a atividade cerebral em muito se assemelha com a atividade da vigília, com o diferencial de haver uma ausência de tônus muscular, essencial para não atuarmos os sonhos. De fato, em um distúrbio do sono específico, denominado distúrbio comportamental do sono REM, a atonia (ausência de tônus) típica do sono REM se perde e, como consequência, potencializam-se acidentes com o indivíduo e seu parceiro de cama gerados pela atuação dos sonhos.

No transcorrer da noite, a proporção de sono REM vai aumentando e a de sono NREM, especialmente o sono profundo, gradualmente diminuindo. Quanto mais saudável o indivíduo, mais previsível e simples o seu padrão de sono.

O cérebro enquanto sonhamos

Sonhos são objetos da curiosidade humana desde a Antiguidade. Na Grécia Antiga, os sonhos representavam tanto um canal de comunicação com os deuses, bem como mecanismos de previsão do futuro, comunicação com os mortos, além de possuírem poderes terapêuticos. Aristóteles (384-322 a.C.), por outro lado, analisa a função do sono no contexto de fenômenos biológicos e fisiológicos, defendendo ser o sono o oposto do despertar, oportunizando descanso ao corpo. Para ele, os sonhos não possuem origem sobrenatural, mas sim associam-se a funções de sensibilidade, imaginação e mente. Mais recentemente, a teoria psicanalítica fundada por Sigmund Freud, no final do século XIX, considera os sonhos uma janela para o inconsciente, exprimindo desejos reprimidos pela consciência.

Pouco se sabe sobre a função dos sonhos, e estudos recentes com exames de ressonância magnética funcional e tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET) têm auxiliado na demonstração de atividade e de metabolismo cerebral no decorrer do sono.

Algumas pessoas referem não sonhar ou sonhar muito pouco, mas estudos laboratoriais em que indivíduos são despertos no transcorrer do sono sugerem que em muito se subestima o quanto sonhamos, bem como o quão conscientes estamos durante os sonhos. Não existem evidências científicas sugerindo que indivíduos que referem sonhar menos tenham mais distúrbios da memória do que os que referem sonhar mais. Sonhos refletem componentes da nossa personalidade, nossos interesses e preocupações. Podem ser difíceis de diferenciar da realidade, pois incluem sensações táteis, cores, sons, cheiros, integram pessoas, locais, objetos e animais presentes no nosso dia a dia, e compreendem emoções como medo e prazer.

As semelhanças entre o funcionamento do cérebro acordado e durante o sono REM, estágio durante o qual os sonhos são mais intensos e vívidos, são observados em exames de eletroencefalografia,

que demonstram atividade sob ondas elétricas cerebrais muito semelhantes à vigília. Estudos de tomografia por emissão de pósitrons (PET) demonstram metabolismo cerebral no sono REM muito próximos àquele do despertar, bem como ativações de áreas como o córtex visual e do sistema límbico e estruturas paralímbicas. O sistema límbico é um conjunto de estruturas relativamente primitivo onde ocorre o processamento de memórias e de emoções. Já outras regiões, como o córtex pré-frontal dorsolateral, que atua essencialmente sobre a autorregulação comportamental e a lógica, encontram-se desativadas.

O quanto as interpretações psicoanalíticas se mesclam às funções fisiológicas cerebrais para gerar os sonhos ainda está por ser elucidado.

Leitura recomendada

AlDaba L, BaHammam AS. Metabolic, Endocrine, and Immune Consequences of Sleep Deprivation. Open Respir Med J. 2011;5: 31-43. https://doi.org/10.2174/1874306401105010031. .

Alóe F, Azevedo AP, Hasan R. Sleep-wake cycle mechanisms. Rev Bras Psiquiatr. 2005;27(Supl I):33-9.

Amaral FG, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonina, a pineal hormone. Arch Endocrinol Metab. 2018;62(4):472-9. https://doi.org/10.20945/2359-3997000000066.

Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. J Sleep Res. 2016 Apr;25(2):131-43. https://doi.org/10.1111/jsr.12371.

Nir Y, Tononi G. Dreaming and the brain: from phenomenology to neurophysiology. Trends Cogn Sci. 2010 Feb;14(2):88-100. https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.12.001.

Pessoa JHL, Pereira Jr JC, Alves RSC. Distúrbios do Sono na Criança e no Adolescente – Uma Abordagem para Pediatras. 2. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2015. 236 p.

Saper CB. The Central Circadian Timing System. Curr Opin Neurobiol. 2013;23(5):747-751. https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.04.004.

Timo-Iaria C, Valle AC. Physiology of Dreaming. Sleep Science. 2009;2(2):99-115.

7

ENTENDENDO O CÉREBRO QUANDO ELE É AGREDIDO E/OU PASSA A NÃO FUNCIONAR ADEQUADAMENTE

7.1 PROBLEMAS NA GESTAÇÃO, NO PARTO E NO PERÍODO NEONATAL

Felipe Kalil Neto
Fernanda de Oliveira Schmidt

A compreensão a respeito do desenvolvimento humano desde o período intraútero tem sido um dos grandes questionamentos e foco de estudo dentro da neurociência. Dessa forma, é fundamental entender como as intercorrências durante o período gestacional influenciam nas funções cerebrais de recém-nascidos, tanto prematuros quanto a termo.

O uso não racional de medicações durante a gestação, a ausência de pré-natal adequado, o uso de drogas e uma gestação não planejada e/ou desejada estão dentre os diversos fatores que podem influenciar no desfecho neurológico das crianças, levando a quadros de prematuridade, atraso no desenvolvimento e alterações comportamentais. Neste capítulo, iremos abordar os problemas que podem ocorrer no período pré, peri e pós-parto.

Prematuridade

A prematuridade é definida como um nascimento que ocorre antes de 37 semanas completas (menos de 259 dias) de gestação. Podemos classificá-la de acordo com a idade gestacional (IG):

a) prematuros tardios – IG entre 34 semanas e 36 semanas e 6 dias;

b) prematuros moderados – IG com menos de 34 semanas;

c) prematuros extremos – IG com 28 semanas ou menos.

Outra classificação de prematuridade bastante utilizada se refere ao peso do nascimento (PN):

a) baixo peso ao nascer – PN menor que 2500g;

b) muito baixo peso ao nascer – PN menor que 1500g;

c) peso extremamente baixo ao nascer – PN menor que 1000g.

A prematuridade e/ou complicações advindas dessa são a causa de aproximadamente um terço de todas as mortes infantis nos Estados Unidos. Bebês nascidos com 25 semanas de gestação ou antes têm a maior taxa de mortalidade (aproximadamente 50%) e, se sobreviverem, correm o maior risco de comprometimento grave. Podemos citar como fatores de risco para parto prematuro:

a) fatores reprodutivos maternos, como história de nascimento prematuro e idade materna. Mulheres menores de 16 anos e maiores de 35 anos têm uma taxa de 2 a 4% maior de parto prematuro em comparação com aquelas entre 21 e 24 anos de idade;

b) distúrbios maternos, como infecção, anemia, hipertensão, pré-eclâmpsia/ eclâmpsia, distúrbios cardiovasculares e pulmonares e diabete;

c) problemas de estilo de vida materno, como atividade física, histórico de abuso de substâncias ou fumo, dieta, peso e estresse.

d) fatores cervicais, uterinos e placentários, como colo uterino curto, cirurgia cervical, malformações uterinas, sangramento vaginal e placenta prévia ou descolamento;

e) gestação múltipla;

f) fatores fetais, como presença de anomalias congênitas, restrição de crescimento, infecções fetais e sofrimento fetal.

Indivíduos nascidos prematuros em comparação com aqueles nascidos a termo estão em maior risco de desfecho de neurodesenvolvimento prejudicado, que inclui anormalidades cognitivas, déficits motores (atraso motor leve, fino e/ou grosso), paralisia cerebral (PC) e perda de visão e audição. O risco de comprometimento aumenta com a diminuição da idade gestacional (IG).

Da mesma forma, prematuros têm maior probabilidade do que os nascidos a termo de desenvolver problemas psicológicos e comportamentais, incluindo transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), dificuldade de interação e de socialização, ansiedade, depressão e transtorno do espectro do autismo (TEA).

Álcool, tabagismo e drogas na gestação

Álcool

O consumo de álcool durante a gravidez é comum. Por isso, a prevalência do uso da substância antes e durante a gravidez destaca a necessidade de educar todas as mulheres em idade reprodutiva sobre os perigos potenciais ao feto em desenvolvimento.

Mais da metade de todas as mulheres em idade reprodutiva (18 a 44 anos) relatam uso de álcool. Não há um nível seguro de consumo de álcool durante a gravidez. Assim, desaconselha-se o uso em qualquer quantidade durante a gestação. Avaliar o impacto do álcool no desenvolvimento fetal é desafiador por causa das variações nas taxas de eliminação do álcool materno, da sensibilidade do desenvolvimento fetal e da suscetibilidade genética. Como o álcool é um teratógeno que impacta no crescimento e no desenvolvimento fetal em todos os estágios da gravidez, as diretrizes médicas de vários países recomendam a abstinência completa durante a gravidez. A

abstenção de álcool durante a gravidez elimina o risco de defeitos congênitos relacionados ao álcool e a deficiências de desenvolvimento, incluindo problemas neurocognitivos e comportamentais resultantes.

Não existe uma relação dose-resposta exata entre a quantidade de álcool consumida durante o período pré-natal e a extensão dos danos causados pelo álcool no bebê. Bebês cujas mães consomem álcool durante a gravidez podem manifestar defeitos congênitos relacionados ao álcool e síndrome alcoólica fetal (espectro de sinais e de sintomas como sequela da exposição ao álcool).

Tabagismo

Embora o uso do tabaco, principalmente cigarros, tenha diminuído em geral, as mulheres grávidas continuam fumando. A verdadeira prevalência do uso de tabaco durante a gravidez é difícil de discernir, não apenas por causa de poucos dados, mas também porque a maioria dos estudos baseia-se em comportamentos de uso de tabaco autorreferidos e, portanto, está sujeita a subnotificação.

A identificação do uso de produtos derivados do tabaco pela mãe permite intervenções direcionadas para prevenir resultados adversos da gravidez. Todas as mulheres grávidas devem ser questionadas regularmente sobre o uso do tabaco. As fortes normas sociais que desencorajam o fumo entre mulheres grávidas levam algumas mulheres a não divulgarem seu verdadeiro *status* de fumante.

Morbidades pós-natais que foram associadas ao tabagismo materno incluem síndrome de morte súbita infantil, infecções respiratórias, dificuldades de aprendizagem, períodos de atenção mais curtos, hiperatividade e consequente diminuição do desempenho escolar.

Drogas

O efeito de qualquer substância ilícita na gravidez é difícil de determinar porque os dados são escassos e confundidos pela influência de outros fatores, incluindo o uso de diferentes substâncias, desnutrição, pobreza e cuidados pré-natais inadequados. Além disso, a determinação confiável da extensão do uso de drogas durante a gravidez e a dose são muito difíceis.[13]

Desfechos neurológicos como prematuridade, baixo peso ao nascer e crescimento intrauterino restrito são associados ao uso de cocaína durante o período gestacional. Dentre outras drogas, reitera-se que o uso de maconha (uma das substâncias mais frequentemente usadas), metanfetaminas e opioides podem vir a causar impactos fetais e neonatais negativos e irreversíveis.

Diante do exposto no capítulo, reitera-se a necessidade de planejamento adequado de uma gestação. Isso significa a realização de pré-natal adequado (com consultas de rotina, realização de ecografias e exames laboratoriais), cuidados com a alimentação, evitar a automedicação, realização de atividade física e, sobretudo, cuidados com a saúde mental.

Leitura recomendada

Aamodt S., Wang S. Bem-Vindo ao Cérebro do Seu Filho: Como a Mente se Desenvolve desde a Concepção Até a Faculdade. [place unknown]: Cultrix; 2013.

Behrman RE, Butler AS. Preterm Birth, Causes, Consequences, and Prevention. Washington, DC: The National Academies Press; 2007.

Centers for Disease Control and Prevention. Alcohol and pregnancy. [Internet]. 2016. Disponível em: https://www.cdc.gov/dotw/fasd.

Chiorean A, Savoy C, Beattie K, et al. Childhood and adolescent mental health of NICU graduates: an observational study. Arch Dis Child. 2020;105:684-9.

Clifford A, Lang L, Chen R. Effects of maternal cigarette smoking during pregnancy on cognitive parameters of children and young adults: a literature review. Neurotoxicol Teratol. 2012;34:560-70.

Curtin SC, Matthews TJ. Smoking prevalence and cessation before and during pregnancy: Data from the birth certificate, 2014. Natl Vital Stat Rep. 2016;65:1-14.

Denny CH, Acero CS, Naimi TS, Kim SY. Consumption of Alcohol Beverages and Binge Drinking Among Pregnant Women Aged 18-44 Years - United States, 2015-2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019;68:365-368.

Gouin K, Murphy K, Shah PS, Knowledge Synthesis group on Determinants of Low Birth Weight and Preterm Births. Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and metaanalyses. Am J Obstet Gynecol. 2011; 204:340.e1.

Henderson J, Gray R, Brocklehurst P. Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome. BJOG. 2007;114:243-2.

Jensen F, Nutt AE. O cérebro adolescente: Guia de sobrevivência para criar adolescentes e jovens adultos. [place unknown]: Intrínseca; 2016.Kmietowicz Z. Smoking rates among pregnant women fall to all time low of 11%. BMJ. 2015;350:h3335.

Ko JY, Coy KC, Haight SC, et al. Characteristics of Marijuana Use During Pregnancy - Eight States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System, 2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69:1058-63.

McBryde M, Fitzallen GC, Liley HG, et al. Academic Outcomes of School-Aged Children Born Preterm: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2020;3:e202027.

Serenius F, Källén K, Blennow M, et al. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. JAMA. 2013;309:1810-20.

Siegel DJ., Bryson TP, et al. O Cérebro da Criança. [place unknown]: nVersos; 2015.

Tong VT, Dietz PM, Morrow B, et al. Trends in smoking before, during, and after pregnancy — Pregnancy risk assessment monitoring system [Internet]. United States: 40 Sites; 2000–2010. Disponível em: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6206a1.htm?s_cid=ss6206a1_e.

Up to date.com [Internet]; 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/substance-use-during-pregnancy-overview-of-selected-drugs.

Williams JF, Smith VC. Committee on substance abuse. Fetal Alcohol Spectrum Disorders. Pediatrics. 2015;136:e1395.

7.2 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Luiz Carlos Porcello Marrone
Antônio Carlos Huf Marrone

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma das principais causas de mortalidade da população brasileira, além de ser um importante causador de incapacidade definitiva. O AVC pode ser dividido em dois grandes grupos: isquêmico (ocasionado por uma interrupção do fluxo sanguíneo a uma determinada região do encéfalo) ou hemorrágico (causado por uma ruptura de um vaso sanguíneo gerando extravasamento do seu conteúdo para o encéfalo). O AVC isquêmico corresponde a maior parte dos casos (cerca de 85 a 90%) e o AVC hemorrágico tem maior gravidade e pior prognóstico.

Subtipos de AVC

O AVC isquêmico pode ser dividido em subgrupos conforme sua etiologia. A classificação TOAST subdivide os episódios isquêmicos em cinco categorias: 1) Aterosclerose de Grandes Vasos; 2) Cardioembolia; 3) Oclusão de Pequenos Vasos; 4) Outras Etiologias; e 5) Indefinido.

A aterosclerose de grandes vasos pode ser ainda dividida conforme o local de acometimento: vasos cervicais e vasos intracranianos. Essa ocorre quando uma grande artéria apresenta um estreitamento de mais de 50% da luz do vaso sanguíneo (espaço dentro da artéria por onde passa o sangue). Possui grande associação com doenças

arteriais em outros órgãos como o coração e com os fatores de risco mais tradicionais que serão descritos na sequência.

Os fenômenos cardioembólicos são uma importante parcela dos casos de AVC isquêmico e têm como sua etiologia a formação de coágulos de sangue dentro do coração. O mecanismo cardioembólico mais comum é a arritmia (principalmente a fibrilação atrial). A cardioembolia também pode ocorrer após infarto do miocárdio e outras doenças cardíacas.

As oclusões de pequenos vasos causam pequenas isquemias (com menos de 1,5 cm de extensão) e têm grande correlação com hipertensão arterial sistêmica e diabetes. Ocorrem em regiões profundas do cérebro, onde existem vasos perfurantes.

Outras etiologias correspondem a inúmeras causas não ateroscleróticas (em geral doenças genéticas, hematológicas e reumatológicas). O grupo indefinido pode corresponder a um indivíduo que não tenha nenhuma das causas descritas acima ou que tenha mais de uma etiologia em combinação.

Já os AVC hemorrágicos podem ser divididos em hemorragia intraparenquimatosa (que ocorre dentro do encéfalo, em geral ocasionada por hipertensão arterial) e hemorragia subaracnóide (ocasionada por ruptura de aneurismas cerebrais ou malformações vasculares cerebrais).

Uma causa rara de doença cerebrovascular é a trombose venosa cerebral, que ocorre pela oclusão de uma veia ou seio venoso cerebral (em geral associada a tabagismo e ao uso de anticoncepcionais).

Qual a importância de saber o tipo de AVC e como diferenciá-los?

Saber o tipo de AVC é fundamental para definir o adequado tratamento a ser realizado. Embora existam algumas particularidades entre os subtipos que possam sugerir algum tipo específico, a diferenciação entre eles acaba utilizando exames complementares como a tomografia, a ressonância e as ecografias vasculares para desvendar o tipo de AVC que ocorreu.

Fatores de risco

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de um AVC são os mesmos que para um infarto do miocárdio. Um dos principais estudos que avaliou o impacto de cada fator de risco no AVC (estudo chamado de Interstroke) descreve a hipertensão arterial como o fator de maior peso para o desenvolvimento de um AVC. Na sequência, descreveremos o impacto dos principais fatores de risco nas doenças cerebrovasculares.

Hipertensão Arterial Sistêmica

A elevação da pressão arterial sistêmica (também conhecida popularmente como pressão alta) está intimamente relacionada ao risco de desenvolver um AVC. Quanto maior o valor da pressão maior a chance de o indivíduo apresentar um AVC isquêmico ou hemorrágico. O elevado consumo de sal parece ter uma íntima relação com esse fator de risco. Pessoas que já tiveram um AVC e conseguem controlar bem a sua pressão arterial reduzem em 24% o risco de um novo episódio.

Diabetes

Pessoas com diabetes mellitus que não fazem um adequado controle dos níveis de glicose têm um risco elevado de desenvolver um AVC. É sabido que no momento que uma pessoa tem um AVC, quanto mais elevada a glicose, pior é o prognóstico do indivíduo.

Tabagismo

O consumo de cigarros é um grande fator de risco para AVC e inúmeras outras doenças (como infarto do miocárdio e câncer em muitos órgãos). Fumar triplica a chance de um indivíduo ter um AVC ao comparar ele com uma pessoa de mesmo sexo e idade. O cigarro

faz com que as artérias cerebrais fiquem mais enrijecidas, diminuindo sua elasticidade, facilitando o depósito de aterosclerose. Os indivíduos que fumam devem ser informados dos múltiplos malefícios dessa prática. Após dois anos da suspensão do tabagismo, o risco para desenvolvimento de AVC reduz em 50%.

Dislipidemia (colesterol elevado)

Os níveis elevados de colesterol e triglicerídeos são outro fator de risco para doenças cerebrovasculares. Uma dieta com redução de gordura saturada pode auxiliar na melhora desses níveis. Algumas pessoas necessitam utilizar medicações para reduzir o nível de colesterol para valores adequados.

Arritmias

Apresentar arritmias cardíacas (principalmente a arritmia cardíaca, fibrilação atrial) aumenta o risco de cardioembolias. Alguns estudos sugerem que de cada seis pessoas que têm AVC isquêmico uma tem arritmia associada.

Sedentarismo/obesidade

A não prática de atividade física associada a um comportamento mais sedentário aumenta o risco de AVC. Isso possivelmente ocorre, pois, esses indivíduos que não praticam atividades físicas têm maior dificuldade em ter um controle adequado da pressão alta, da diabetes e dos níveis de colesterol.

Fatores de risco não modificáveis

Alguns fatores de risco são considerados não modificáveis por não conseguirmos interferir, são eles: idade (quanto maior a idade maior

a chance de desenvolver um AVC); sexo (pessoas do sexo masculino têm maior chance de desenvolver AVC, possivelmente pela não proteção hormonal que ocorre em mulheres); e predisposição genética (ter familiares com histórico de AVC é considerado um fator de risco).

Como posso prevenir um AVC?

Bons hábitos de vida, prática de atividade física regular (30 minutos, cinco vezes por semana), dieta balanceada com baixa quantidade de gordura saturada e evitar cigarro são fatores que já diminuem muito o risco. O controle adequado da pressão e dos níveis de glicose se tornará mais fácil aderindo a essas medidas.

Sinais e sintomas

O paciente que apresenta um AVC pode ter diversos sintomas. O reconhecimento precoce desse quadro é fundamental para que o paciente possa receber um tratamento adequado que minimize o dano causado. Os sintomas variam de acordo com a área do encéfalo acometida, sendo os principais:

a) fraqueza: em geral a fraqueza em um lado do corpo. Pode ser verificada solicitando para o indivíduo levantar os dois braços;

b) desvio da comissura labial: a boca fica desviada (puxada) para um lado e piora quando o indivíduo tenta falar;

c) alteração de fala/linguagem: ao tentar falar, o paciente não consegue falar palavras simples ou responde de maneira inadequada quando questionado por perguntas simples;

d) alteração de sensibilidade: perder a sensibilidade (ou ter uma redução desta) em um lado do corpo;

e) alteração de visão: perda súbita de campo de visão. A pessoa relata que parou de enxergar para um lado. Em algumas situações pode demorar para perceber esse sintoma;

f) perda de consciência: ocorre mais comumente em situações de AVC hemorrágico, o indivíduo desmaia no início do quadro;

g) cefaleia (dor de cabeça): pode ocorrer em alguns subtipos de AVC. Quando o indivíduo relata ser a pior dor que já sentiu em sua vida, pode estar relacionada à ruptura de aneurisma cerebral.

Os sintomas de AVC, em geral, acontecem de maneira súbita e registrar o momento que ocorre seu início tem impacto na definição dos tratamentos que podem ser aplicados. Algumas pessoas podem ter o AVC enquanto estão dormindo e acordar com os sintomas (para essas é importante verificar a última vez em que foram vistas sem sintomas).

Tratamento

Em primeiro lugar o AVC é uma emergência e o indivíduo que apresentar os sintomas descritos anteriormente deve ser deslocado o mais breve possível para um hospital. Em geral, grandes hospitais têm protocolos e fluxogramas que direcionam rapidamente esses pacientes para uma avaliação e um tratamento adequado.

No caso de um AVC isquêmico, pacientes que chegam no hospital com menos de 4h30 do início dos sintomas podem receber um tratamento mais agressivo (com o intuito de melhorar a circulação cerebral). Esse tratamento é conhecido por trombolítico e é feito por uma medicação aplicada na veia para dissolver trombos que estejam ocluindo vasos sanguíneos. Em casos selecionados, em alguns grandes centros hospitalares, o tratamento endovascular (chamado trombectomia) pode ser realizado. Trata-se de uma terapia que vem sendo realizada nos últimos anos com grande êxito, na qual o paciente é submetido a um tratamento em ambiente de hemodinâmica (um tratamento

invasivo feito através de cateteres longos que tentam desobstruir o vaso ocluído). Indivíduos que chegam ao hospital tardiamente após um AVC isquêmico recebem tratamentos mais conservadores por medicações via oral, os quais têm menor efetividade em reverter o quadro, mas são muito importantes para evitar novos episódios. O tratamento de prevenção de indivíduos que já tiveram AVC (prevenção secundária) deve ser feito pelo adequado controle dos fatores de risco e escolha de uma terapia de acordo com a fisiopatologia (causa) do AVC. Entre as possibilidades de tratamento estão o uso de medicações (antiagregantes ou anticoagulantes), tratamentos cirúrgicos para a artéria carótida ou implante de *stents* de artérias. A escolha da terapia ideal deve levar em conta a causa do AVC.

O rápido reconhecimento de um quadro de AVC isquêmico é fundamental para que se possa empregar um tratamento mais adequado, com o intuito de minimizar ao máximo o dano cerebral. Em função disso, torna-se muito importante o conhecimento da população geral sobre essa doença. O *slogan* "tempo é cérebro" é muito usado para mostrar a importância da agilidade no reconhecimento imediato do quadro e encaminhamento para o tratamento o mais precocemente possível.

Nos casos de AVCs hemorrágicos, o controle de pressão arterial é fundamental; e, em algumas situações, é necessária a realização de procedimento neurocirúrgico. A abordagem de aneurismas cerebrais pode ser feita através de neurocirurgia ou tratamento endovascular.

Após um AVC

Pacientes que já apresentaram um AVC necessitam de um acompanhamento multidisciplinar, o qual deve estar centrado no neurologista. É fundamental o acompanhamento contínuo dessas pessoas, pois um indivíduo que já teve um AVC pode apresentar novos episódios ou complicações. Profissionais de diferentes áreas como

fisioterapia, fonoaudiologia e cardiologia são necessários para esse acompanhamento e devem interagir para a reabilitação do paciente.

Leitura recomendada

LCP Marrone, LP Diogo, FM de Oliveira, S Trentin, RS Scalco, et al. Risk factors among stroke subtypes in Brazil. Journal of stroke and cerebrovascular diseases. 2013;22(1): 32-5.

MJ O'donnell, D Xavier, L Liu, H Zhang, SL Chin, P Rao-Melacini, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. The Lancet. 376(9735):112-23.

VS Machado, LM Hahn, MIM Martins, LCP Marrone. Conhecimento da população sobre acidente vascular cerebral em Torres RS. Rev. bras. Neurol. 2020;56(3):11-4.

7.3 A GÊNESE DAS EPILEPSIAS

Andre Palmini

Química, eletricidade e epilepsia

O funcionamento do cérebro humano, essa fascinante estrutura, baseia-se na orquestração da atividade de grupamentos neuronais interconectados em múltiplas redes neurais. Esse funcionamento tem uma base química e uma base elétrica, absolutamente inseparáveis. O código neural é gerado por uma virtualmente infinita interação entre neurônios, cada um com oscilações específicas em seus potenciais elétricos, codificando uma informação [como se fosse um *código de barras elétrico*]. Estes potenciais *elétricos,* por sua vez*,* são gerados pelo tráfego de íons através de canais nas membranas neuronais, tráfego esse controlado através de constantes variações na abertura e no fechamento desses canais iônicos, governados por transmissão neuroquímica – ou seja, a partir do acoplamento de neurotransmissores nos seus receptores na membrana neuronal. Assim, *química e eletricidade* mesclam-se na sustentação do funcionamento do cérebro.

Como ponto de partida para entender o que é **epilepsia**, deve-se levar em conta que o funcionamento elétrico dos neurônios é controlado de forma muito precisa. Esse controle se dá através de um amplo conjunto de genes que regulam a neurotransmissão e o

tráfego iônico através da membrana neuronal e também por um delicado equilíbrio entre inibição e excitação sináptica.

Qualquer lesão ou insulto ao cérebro interfere com o delicado controle elétrico, podendo gerar atividade epiléptica

A fisiologia descrita anteriormente se altera quando existe uma lesão estrutural, insulto ou alteração molecular em qualquer região cortical em um ou ambos os hemisférios cerebrais. Qualquer interferência com a fisiologia do acoplamento eletroquímico – seja (i) uma *lesão focal*, como um tumor, uma cicatriz isquêmica ou uma displasia cortical, (ii) um *insulto difuso*, como ocorre nas encefalopatias hipóxico-isquêmicas ou (iii) uma *alteração genético-molecular*, como a mutação de um gene que participa da fisiologia de um canal iônico – interfere com o rígido controle da eletricidade neuronal. Essas regiões corticais afetadas passam a ter instabilidade do controle elétrico e ficam sujeitas a períodos de súbito aumento da atividade elétrica nos grupos neuronais envolvidos, gerando uma *atividade epiléptica*. Este conhecimento é fundamental para que se entenda o que vem a seguir.

Quando a instabilidade elétrica ultrapassa um determinado limiar e ocorre sincronicamente em grupos neuronais por um tempo mais longo, sobrepujando mecanismos inibitórios, a atividade epiléptica neuronal evolui para uma *crise epiléptica*. Crises epilépticas são manifestações clínicas causadas pela somação espacial e temporal de descargas epilépticas em uma população de neurônios. Essa expressão aparentemente difícil, "somação espacial e temporal", é emprestada da neurofisiologia básica e quer dizer que, para que ocorra uma crise epiléptica clínica, não basta que apenas alguns neurônios tenham aumento súbito da atividade elétrica, mas sim que inicie-se uma propagação local dessa atividade epiléptica no espaço, recrutando uma massa crítica de outros neurônios adjacentes (somação

espacial), e que essa atividade epiléptica sincronize-se entre todos esses neurônios (somação temporal), gerando, aí sim, um grande e excessivo potencial elétrico que, mantido por tempo suficiente, acarreta uma crise epiléptica clínica. A manifestação clínica da crise, por sua vez, depende da região cerebral onde ocorre a instabilidade e o consequente aumento súbito da atividade elétrica (focalmente, nas crises focais ou difusamente, nas crises generalizadas).

Crises podem ser de diversas naturezas, mas apenas aquelas decorrentes de alterações elétricas súbitas são "crises epilépticas"

Para além do entendimento do mecanismo da instabilidade elétrica de grupos neuronais, gerando atividade (ou descargas) "epiléptica(s)", é importante salientar que o diagnóstico de epilepsia é *essencialmente clínico*. Diferentemente de outras doenças nas quais o diagnóstico é suspeitado clinicamente, mas efetivamente "feito" por um exame laboratorial ou radiológico (por exemplo, diabete mellitus, hipotireoidismo, pneumonia), a epilepsia é diagnosticada pela existência do sintoma-chave – "crises epilépticas recorrentes" –, independentemente de alterações em exames complementares (ou seja, mesmo com eletroencefalograma [EEG] e ressonância magnética normais).

Esse conceito é fundamental, pois "crises" (ou seja, eventos súbitos, intensos) podem ser de várias naturezas, mas *apenas crises epilépticas decorrem de alterações agudas na atividade elétrica neuronal*. Uma crise de pânico tem base neuroquímica, uma crise de perda de consciência súbita por uma síncope decorre de redução difusa e aguda da perfusão cerebral, uma crise de enxaqueca tem por base alterações metabólicas/vasculares e crises psicogênicas têm um mecanismo emocional. Todos esses são tipos de crises, mas o que difere crises epilépticas de todas as outras é sua natureza "elétrica".

Clinicamente, crises epilépticas são eventos súbitos, geralmente estereotipados em um mesmo paciente, com variáveis manifestações nas esferas motora, sensorial, autonômica e comportamental e com graus variáveis de alteração da consciência e da responsividade ao ambiente. Infelizmente, crises de diversas outras naturezas podem apresentar sintomatologia relativamente semelhante, ao menos no que diz respeito à história clínica e, assim, como declara a própria *International League Agains Epilepsy* (ILAE), é responsabilidade do profissional de saúde conhecer as principais manifestações clínicas de crises genuinamente epilépticas para não confundir com outros tipos de crises.

Para tanto, é fundamental que se preste atenção em alguns aspectos cruciais da história clínica das crises, como fatores ou situações precipitantes, a narrativa do paciente do que ocorre com ele antes, durante e depois das crises, o relato de pessoas que testemunharam as crises (em geral um familiar), a duração dos ataques e a ocorrência, duração e características do que ocorre no estado pós-ictal, ou seja, após o término da crise. Como visto acima, o diagnóstico de que as crises de um paciente são *crises epilépticas* pode ser consolidado por alterações em exames, especialmente o EEG, mas não depende de alterações ao EEG.

Doença #1 e doença #2: entendendo as relações entre crises epilépticas e epilepsias

Até aqui abordei as alterações elétricas cerebrais e os mecanismos por trás de crises epilépticas. Agora, vou falar sobre epilepsia e iniciar com uma frase que vai facilitar a compreensão: a epilepsia é sempre a doença #2 de quem tem epilepsia. Vamos entender isso: define-se epilepsia pela ocorrência de crises epilépticas recorrentes (já vimos acima). Entretanto, para que uma pessoa tenha crises epilépticas recorrentes ela tem que ter uma área cortical com alteração do controle elétrico (também já vimos). Para que tenha uma área com alteração do controle elétrico (por exemplo, um foco), essa região tem que ter

alguma patologia (estrutural ou molecular). Essa patologia que afeta o cérebro e causa a alteração elétrica é a doença #1. Assim, epilepsia é, ao mesmo tempo, uma doença (definida pela presença do "sintoma" crises epilépticas recorrentes) e um sintoma (ou uma manifestação) de uma outra doença – a tal doença #1, que lesionou o cérebro, causou a instabilidade elétrica, levando às crises recorrentes e, portanto, à epilepsia.

Este entendimento é fundamental tanto para o conceito de epilepsia, como para explicar o porquê pessoas com epilepsia podem ter uma gama tão ampla de gravidade das crises epilépticas e de problemas associados. Assim, conforme a doença #1 – a causa da alteração cerebral que vai levar a crises e daí ao conceito de epilepsia – as crises poderão ser de mais fácil ou mais difícil controle com medicamentos e a pessoa terá uma cognição normal ou graus variados de alteração cognitiva, comportamental ou motora, como espectro autístico, deficiência intelectual ou hemiparesia. Essas variações dependem de qual doença cerebral está causando a epilepsia – e que vai causar essas outras alterações também. Espero que esta forma de colocar as coisas resolva a habitual confusão entre crises epilépticas e epilepsia: crises são **sintomas** de epilepsia; epilepsia é a **doença** manifestada por crises epilépticas, ao mesmo tempo que "sintoma" de qualquer doença cerebral que interfira com o controle elétrico neuronal.

Semântica é importante, porque afeta o tratamento: acertando os termos

Para tornar este capítulo mais útil e levando em conta o que se viu até aqui, vale a pena neste momento esclarecer duas outras confusões frequentes ligadas ao conceito de epilepsia e tipos de crises epilépticas. A primeira diz respeito ao uso indiscriminado do termo "convulsão" como sinônimo de crise epiléptica. Sem entrar no mérito de classificações mais refinadas, o termo convulsão deve ser reservado para as crises tônico-clônicas generalizadas, que correspondem a *apenas*

um dos vários tipos de crises epilépticas possíveis. Assim, pacientes e profissionais devem ser desencorajados de usar o termo convulsão para denominar qualquer tipo de crise epiléptica, o que leva a confusões frequentes. Por exemplo, muitas vezes, o tratamento farmacológico com fármacos anticrises epilépticas consegue controlar a propagação de uma crise focal para uma crise generalizada tônico-clônica, mas não controla completamente os componentes iniciais, focais da crise. Quando o paciente contata o médico, frequentemente refere que teve "três convulsões ontem", quando geralmente quis dizer que teve três crises focais breves, com impacto e gravidade muito menores. Se o médico não esclarecer isso adequadamente, pode decidir por modificações drásticas da medicação, que só causam mais problemas.

A segunda confusão refere-se ao uso indiscriminado do termo "ausência" para designar todo tipo de crise com desconexão do ambiente sem componentes motores. Isso está incorreto e pode causar prejuízos significativos no manejo do paciente. Crises de ausência (típicas) são episódios generalizados, dominados por uma inibição cortical difusa gerada por um breve aumento de potenciais elétricos, muito breves, durando entre 5 e 15 segundos na grande maioria das vezes, que iniciam e terminam bruscamente, com mínima ou nenhuma alteração pós-ictal. Entretanto, vários outros tipos de crises focais, com mecanismos distintos caracterizam-se por desconexão do ambiente, geralmente iniciando-se por alguma sensação estranha (aura), com duração maior (entre 30 segundos e 2 minutos), seguidos por confusão ou sonolência pós-ictais. O principal problema dessa confusão (herança dos tempos em que se dividiam as crises epilépticas apenas em grande mal e pequeno mal) é que as crises de ausência típicas, generalizadas, respondem a determinados medicamentos, enquanto as crises focais de desconexão respondem a medicamentos distintos. Pior ainda: medicamentos para crises focais podem piorar as crises de ausência típicas!

A queda de braço entre excitação e inibição: quando e por que ocorre uma crise epiléptica

Estamos chegando ao final deste breve capítulo, e é importante agora trazer para o "palco clínico" alguns dos conceitos acima, em especial, a questão da somação têmporo-espacial dos grupamentos neuronais na gênese das crises epilépticas e no seu controle por fármacos anticrises epilépticas. Por vezes nos pegamos pensando, junto com pacientes e familiares, do porquê crises epilépticas ocorrem apenas em determinados momentos, quando se sabe que existe uma doença #1 que afeta o controle elétrico neuronal e causa uma constante instabilidade elétrica, predispondo a crises. Esta "surpresa" é corroborada pelo achado comum de descargas epileptiformes no EEG, que apenas algumas vezes evoluem para crises epilépticas. A resposta está justamente na necessidade de somação temporal e espacial para que se atinja uma massa crítica de neurônios e se desencadeie uma crise. As descargas epileptiformes interictais frequentemente não conseguem mobilizar um volume suficiente de neurônios e/ ou de sincronizar a atividade epiléptica nesta população, de forma a que ocorra uma crise. Esta limitação da transição entre descargas epilépticas interictais (em que a pessoa está "normal") e crises epilépticas ocorrem tanto por mecanismos intrínsecos – envolvimento de atividade inibitória cerebral que busca limitar o recrutamento de outros neurônios e/ou a sincronização da atividade epiléptica – quanto pelo efeito de fármacos (que buscam ampliar a eficácia dos mecanismos inibitórios intrínsecos, impedindo que ocorram crises epilépticas). Assim, estabelece-se uma verdadeira "queda de braço" entre a tendência excitatória, explosiva, de descargas epilépticas e os mecanismos inibitórios intrínsecos e extrínsecos (farmacológicos). Quando essa queda de braço é sistematicamente vencida pelos componentes excitatórios, pró-epilépticos, levando a crises epilépticas refratárias aos medicamentos – o que ocorre em

vários tipos de "doenças #1" – deve-se buscar lançar mão de outras alternativas terapêuticas, principalmente a ressecção cirúrgica das regiões cerebrais tornadas epileptogênicas pela doença #1.

Esta revisão foi escrita para auxiliar no entendimento da gênese das epilepsias. Infelizmente, o sofrimento de pessoas com crises epilépticas e suas famílias é enorme: as crises recorrentes impactam na capacidade de desenvolvimento social e escolar de crianças, na integração profissional de adultos e, muitas vezes, na capacidade de interação social e criação de laços afetivos. A despeito do desenvolvimento de muitos fármacos anticrises epilépticas, por volta de 30 a 40% das pessoas com epilepsia a queda de braço que mencionei acima pende para o lado da excitação e os medicamentos não conseguem controlar satisfatoriamente as crises. Assim, existe uma enorme necessidade de que se avance no conhecimento de como, exatamente, cada tipo de "doença #1" afeta a eletricidade neuronal e que se desenvolvam estratégias de tratamento mais eficazes, revertendo a queda de braço para benefício dos pacientes. Ao mesmo tempo, enquanto esse momento não chega, o tratamento cirúrgico é uma grande esperança para muitos pacientes e depende da exata localização de doenças #1, necessita exames de neuroimagem muito avançados.

O papel do InsCer: enorme impacto social para ajudar pessoas com epilepsia e suas famílias

Neste contexto, o Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul (InsCer) protagoniza um papel central e crucial para impulsionar tanto o desenvolvimento experimental e a testagem em ensaios clínicos de novos fármacos anticrises epilépticas, quanto o avanço de técnicas de neuroimagem para identificar com mais precisão focos epilépticos visando a cirurgia da epilepsia. O impacto social desta missão supera qualquer adjetivo superlativo.

Leitura recomendada

Brodtkorb, E. Common imitators of epilepsy. Acta Neurologica Scandinavica Suppl. 2013;196:5-10.

Engel J, Jr, Birbeck GL, Diop AG, Jain S, Palmini A. Epilepsy: Global Issues for the Practicing Neurologist, Seminars in Clinical Neurology, World Federation of Neurology, Demos, New York; 2005.

Engel J, Jr. Surgery for seizures. N Engl J Med. 1996;334:647-52.

Fisher, RS, Helen Cross J, French JA. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia 2017;58: 522-30.

Garcia-Perez E, Vargas Caballer M, Velazquez-Ulloa N, Minzoni A, De-Miguel FF. Synaptic Integration in Electrically Coupled Neurons. Biophys J. 2004;86: 646-55.

Gloor P. Consciousness as a neurological concept in epileptology: a critical review. Epilepsia 1986; 27(Suppl. 2):S14-S26.

Goldberg EM, Coulter DA. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. Nat Rev Neurosci. 2013;14:337-9.

Paglioli E, Martins WA, Azambuja N, et al. Selective posterior callosotomy for drop attacks: A new approach sparing prefrontal connectivity. Neurology. 2016;87:1968-74.

Palmini A, Akamatsu N, Bast T, et al. From theory to practice: Critical points in the 2017 ILAE classification of epileptic seizures and epilepsies. Epilepsia. 2020;6:350-3.

Palmini A, Holthausen H. Focal malformations of cortical development: a most relevant etiology of epilepsy in children. Handb Clin Neurol. 2013;111:549-65.

Palmini A. Epilepsy surgery in countries with limited resources. In: Shorvon S, Perucca E, Engel J, Jr, eds. The Treatment of Epilepsy: Blackwell Publishing; 2009. p. 1051-6. ISBN: 978-1-405-18383-3.

Proddutur A, Santhakumar V. Marching towards a seizure: Spatio-temporal evolution of preictal activity. Epilepsy Curr. 2015;15: 267-8.

Proix T, Jirsa VK, Bartolomei F, Guye M, Truccolo W. Predicting the spatio-temporal diversity of seizure propagation and termination in human focal epilepsy. Nature Communications. 2018;9:1088. https://doi.org/10.1038/s41467-018-02973-y

Santin JM, Schulz DJ. Membrane voltage is a direct feedback signal that influences correlated ion channel expression in neurons. Current Biology. 2019;29: 1683-8.

Semah F, Picot MC, Adam C et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? Neurology. 1998;51:1256-62.

Stanley GB. Reading and writing the neural code. Nat Neuroscience. 2013;16:259-63.

7.4 DOENÇAS DESMIELINIZANTES DO SISTEMA NERVOSO

Douglas Kazutoshi Sato
Cássia Elisa Marin

O que é uma doença desmielinizante?

As células mais conhecidas do sistema nervoso são os neurônios, os quais constituem 10% dele. São células especializadas em transmitir informações de forma rápida, tanto da periferia para o cérebro (como a sensação de dor), quanto do cérebro para a periferia (como o comando de movimento).

A parte do neurônio responsável por conduzir os impulsos elétricos e gerar a transmissão da informação é chamada de axônio. O axônio é revestido por uma estrutura lipídica (de gordura) chamada bainha de mielina, a qual tem como função principal a proteção desse axônio e a aceleração do impulso elétrico. Podemos fazer a seguinte analogia: o sistema nervoso pode ser comparado com um sistema de fiação elétrica, composto por diversos fios e conexões elétricas. O neurônio é semelhante à estrutura de um fio de luz, que possui uma capa protetora que isola o material responsável pela transmissão elétrica. Essa capa pode ser comparada à bainha de mielina e o fio metálico, como o cobre, pode ser comparado ao axônio das células nervosas (Figura 1).

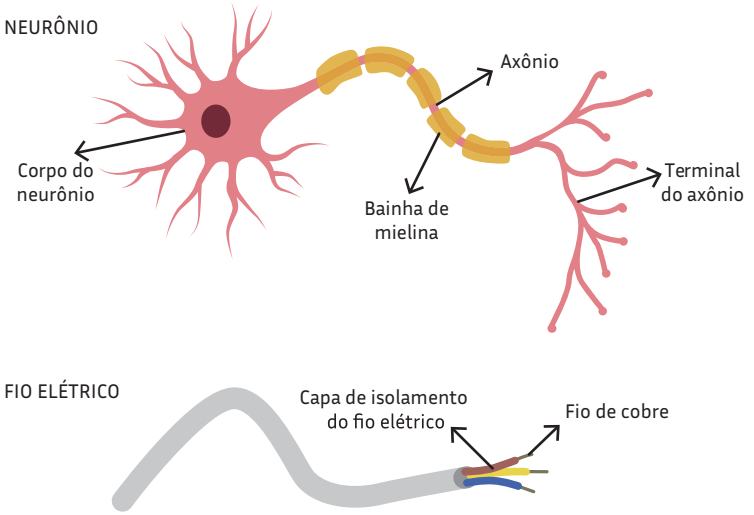


Figura 1. Ilustração do neurônio e dos componentes principais para a condução nervosa, bainha de mielina e a comparação com um fio elétrico
Fonte: Elaboração própria (2021).

Quando a bainha de mielina é danificada por alguma doença, o axônio fica desprotegido, podendo ser danificado também, e os impulsos elétricos que transmitem as informações se tornam mais lentos ou não conseguem ser transmitidos. Há situações em que a bainha de mielina consegue ser reparada e regenerada de forma espontânea, sendo que, nesses casos, a função das células nervosas é restabelecida. Porém, quando a bainha é gravemente afetada, as fibras nervosas podem ficar permanentemente lesionadas, causando até morte celular. Neste caso, podemos encontrar em exames de imagem cerebral (como a ressonância magnética) o que chamamos de placas ou lesões desmielinizantes.

O dano à bainha de mielina nas doenças desmielinizantes ocorre, principalmente, por conta de um processo inflamatório local. Esse é reflexo de um fenômeno imunomediado, onde o próprio sistema imunológico (que tem o papel de defender nosso corpo de ameaças internas ou externas) ataca outras partes do corpo. Apesar de todas

as pesquisas, o motivo que de fato ativa o sistema imunológico para fazer essa reação não é totalmente conhecido. Portanto, essa reação autoimune causa inflamação em locais do sistema nervoso, provocando lesão na bainha de mielina e, de forma indireta afeta os neurônios.

Quais sintomas podem ocorrer nas doenças desmielinizantes?

Vários sintomas podem fazer parte das doenças desmielinizantes. A manifestação que ocorre depende diretamente do local onde está ocorrendo a inflamação. Este local pode ser o cérebro, a medula espinhal, o nervo do olho ou os nervos periféricos. São sintomas frequentes (Figura 2):

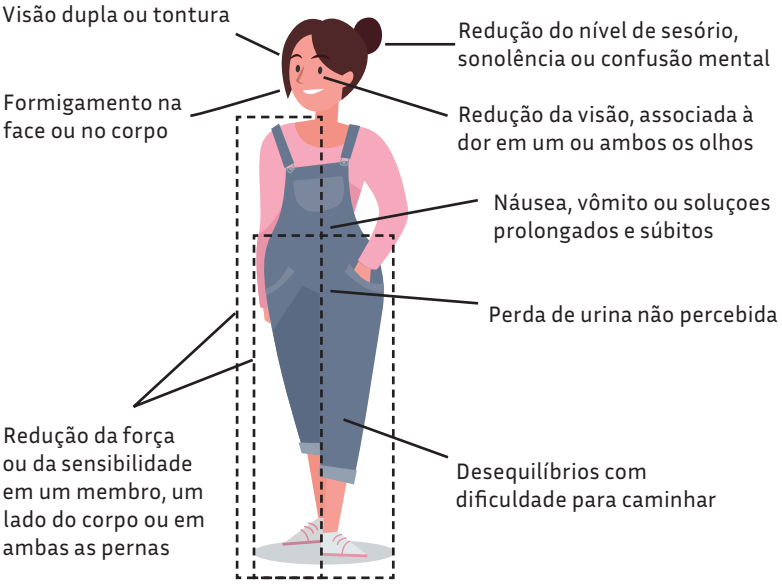


Figura 2. Sintomas comuns de pacientes com doenças desmielinizantes do sistema nervoso central.
Fonte: Elaboração própria (2021).

Esses sintomas surgem de forma aguda ou rápida, e atingem um pico máximo de intensidade em dias ou semanas, seguidos de, na maioria dos casos, uma melhora gradual. Essa melhora pode ser total ou parcial, dependendo da doença, da gravidade do sintoma e do tratamento proposto.

Quais as principais doenças desmielinizantes do cérebro?

Esclerose múltipla

A esclerose múltipla é a principal doença desmielinizante do sistema nervoso central, ocorrendo em aproximadamente 40 mil brasileiros. Sua ocorrência é mais comum entre 20 e 40 anos, podendo acometer ambos os sexos, porém mais frequentemente as mulheres com etnia caucasiana (branca).

Trata-se de uma doença crônica e progressiva, caracterizada, na maioria dos casos, por sintomas em forma de surto-remissão (sintomas surgem rapidamente e apresentam remissão completa ou incompleta em alguns dias ou meses). Cada surto representa atividade inflamatória ativa no sistema nervoso, podendo ocorrer a formação de placas desmielinizantes e morte de células. Os casos mais graves são relacionados à ocorrência de surtos de forma mais frequente, surtos com sintomas mais graves, melhora parcial dos sintomas após um surto e a quantidade de lesões desmielinizantes vistas em exame de ressonância magnética da cabeça e da coluna.

Além dos sintomas descritos anteriormente, os pacientes podem apresentar fadiga, dificuldade progressiva da marcha, dificuldade de concentração e de raciocínio, problemas de humor (como depressão e ansiedade), dores e espasmos. Em alguns pacientes, os sintomas podem se instalar e/ou progredir de forma lenta ao longo do tempo (vários meses a anos), independentemente dos surtos, caracterizando o que chamamos de fase progressiva da doença.

A esclerose múltipla se comporta de forma muito diferente de um paciente para outro, sendo essencial a individualização dos tratamentos de acordo com a atividade de doença, preferência do paciente e perfil de segurança e eficácia dos medicamentos. Na presença de um surto da doença, alguns tratamentos são utilizados para reduzir o grau de inflamação de forma mais rápida. Além disso, existem diversos medicamentos de uso crônico aprovados no Brasil com o objetivo de modular a resposta imune relacionada à doença, reduzindo o número de surtos e o risco de progressão da doença, além de buscar a preservação da qualidade de vida.

Doenças do espectro da neuromielite óptica (NMOSD)

A NMOSD, anteriormente conhecida como doença de Devic, consiste em uma doença autoimune e crônica, que até poucos anos atrás era considerada uma variante grave da esclerose múltipla. Após vários estudos e surgimento de novos conhecimentos, notou-se que a NMOSD possui sintomas e lesões no sistema nervoso central característicos e que são distintos da esclerose múltipla. Além disso, uma das descobertas que ajudou na diferenciação das duas doenças foi a identificação de um marcador biológico associado à NMOSD: um anticorpo que atua contra um canal de água encontrado na membrana dos astrócitos chamada aquaporina-4. Essa proteína é importante para o controle do fluxo de água entre o sangue e o sistema nervoso central. O anticorpo anti-aquaporina-4 se liga à aquaporina-4 e causa intensa destruição celular e inflamação.

Diferente da esclerose múltipla, a NMOSD costuma acometer mais pacientes na faixa etária de 30 a 45 anos, mulheres e não caucasianos (exemplo: afrodescendentes, asiáticos, indígenas). As manifestações da doença ocorrem através de ataques agudos, ou seja, sintomas que surgem rapidamente e atingem um pico máximo em alguns dias ou semanas. Entretanto, esses episódios costumam afetar o nervo do

olho, a medula espinhal e o tronco cerebral, locais onde tipicamente se formam lesões inflamatórias de maior extensão e severidade do que na esclerose múltipla. Os sintomas mais comumente vistos são perda visual importante e/ou bilaterais, redução expressiva da força e/ou da sensibilidade, incontinência urinária e/ou fecal, náusea com vômitos e soluços persistentes.

Na NMOSD, realizamos um tratamento intenso dos quadros agudos da doença, e utilizamos medicamentos que inibem esses ataques, sendo que são tratamentos diferentes daqueles utilizados para a esclerose múltipla.

Doença associada ao anticorpo Anti-Mog (MOGAD)

Alguns pacientes, que pareciam ter NMOSD, aparentemente não possuíam o anticorpo contra a aquaporina-4 no sangue. Entretanto, foram identificados outros anticorpos no sangue de alguns desses pacientes, os quais atuam contra uma proteína presente na mielina dos oligodendrócitos (outro tipo de célula do sistema nervoso), chamado anti-MOG, constituindo a doença posteriormente chamada de MOGAD.

A MOGAD geralmente está relacionada a três tipos de manifestações, incluindo inflamação do nervo do olho, inflamação da medula espinhal ou inflamação cerebral (encefalite) com lesões de desmielinização espalhadas. São sintomas mais comuns a perda de visão associada à dor em um ou em ambos os olhos, redução da força e/ou da sensibilidade em ambas as pernas, incontinência urinária e redução do nível de consciência. Os quadros podem acontecer somente uma vez ou serem recorrentes.

Apesar de ter uma semelhança com outras doenças desmielinizantes, a MOGAD tende a apresentar estes ataques sem seguir um

curso progressivo como visto em alguns pacientes com esclerose múltipla. Quando comparada à NMOSD, a MOGAD possui melhor prognóstico, com maior taxa de recuperação dos sintomas e menor incapacidade gerada se tratada de forma adequada.

As manifestações agudas são tratadas de forma semelhante à esclerose múltipla e à NMOSD. Porém, pouco se sabe ainda sobre tratamentos crônicos e específicos para a doença, sendo que não há nenhuma medicação aprovada especificamente para a MOGAD. Neste cenário, muitos especialistas tratam a doença com medicamentos desenvolvidos para NMOSD.

Desmielinização associada a doenças reumatológicas

Quando levamos em consideração os sintomas relatados previamente, esses são mais comumente relacionados a doenças neurológicas, como a esclerose múltipla. Porém, em raros casos, estas manifestações podem fazer parte de quadro envolvendo doenças reumatológicas, como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, síndrome de Sjogren, síndrome antifosfolípide, doença de Behçet e neurossarcoidose. Na grande parte destes pacientes, há outras manifestações associadas referentes à doença de base, como dor ou inflamação em articulações, lesões de pele ou de mucosas, inchaços em dedos, cabelos e unhas quebradiças, sensação de boca ou olhos secos, e alterações do trato gastrointestinal. Quando o paciente apresenta apenas manifestações neurológicas e não fecha critérios para as doenças neurológicas desmielinizantes mais comuns, as condições reumatológicas obrigatoriamente devem ser investigadas através de exames laboratoriais e de imagem específicos.

Como é feito o diagnóstico das doenças desmielinizantes do sistema nervoso?

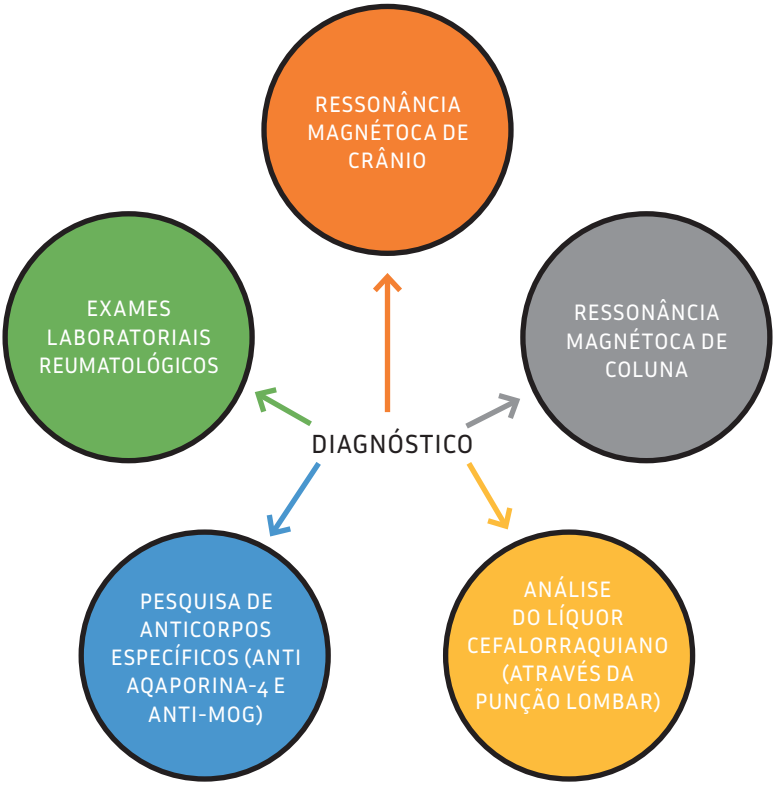


Figura 3. Exames complementares comumente utilizados no diagnóstico de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central
Fonte: Elaboração própria (2021).

O diagnóstico de doenças desmielinizantes do sistema nervoso central é bastante complexo, envolvendo a caracterização cuidadosa dos sintomas, forma de início, recorrência, associação com eventos desencadeantes (e.g., infecção recente) e resposta a tratamentos.

Muitas vezes, realizamos uma série de exames (Figura 3) que nos auxiliam a definir o diagnóstico de forma mais precisa e a indicar o tratamento mais adequado para cada paciente.

Referências

Dobson Rr, Giovannoni G. Multiple Sclerosis – a review. Eur J Neurol. 2019;26(1):27-40. https://doi.org/doi: 10.1111/ene.13819. Epub 2018 Nov 18.

Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, et al. Neuromyelitis optica. Nat Rev Dis Primers. 2020;6:85-117.https://doi.org/10.1038/s41572-020-0214-9.

Parrotta E, Kister I. The expanding clinical spectrum of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) antibody associated disease in children and adults. Front Neurol. 2020;11:960-5. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00960.

Leitura recomendada

AME (Amigos Múltiplos pela Esclerose). *Esclerose Múltipla:* + de 100 respostas, sem mais perguntas. Tudo o que você precisa saber sobre Esclerose Múltipla – Do diagnóstico ao tratamento. São Paulo: AME, 2020

COMITÊ BRASILEIRO DE TRATAMENTO E PESQUISA EM ESCLEROSE MÚLTIPLA E DOENÇAS NEUROIMUNOLÓGICAS (Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis - BCTRIMS). *Esclerose Múltipla:* doutor(a) eu tenho uma pergunta... Qual o melhor tratamento indicado para mim? São Paulo: Fontanele Publicações, 2019.

Hill, Beth A. *Esclerose Múltipla:* Respostas tranquilizadoras para perguntas frequentes. São Paulo: Editora Gaia, 2010.

7.5 TRANSTORNO POR USO DE SUBSTÂNCIA: ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS E IMPLICAÇÕES DO ESTRESSE E TRAUMA AO LONGO DO DESENVOLVIMENTO

João Paulo Ottolia Niederauer
Thiago Wendt Viola
Rodrigo Grassi-Oliveira

O uso frequente de substâncias como álcool, *cannabis*, anfetaminas e cocaína, pode induzir alterações no cérebro e, consequentemente, em comportamentos. O uso contínuo de substâncias, apesar dos possíveis malefícios e problemas decorrentes de tal comportamento, frequentemente está associado ao desenvolvimento do diagnóstico médico de Transtorno por Uso de Substância (TUS). No Brasil, 3,2% (4,9 milhões) dos brasileiros usam substâncias ilícitas e, aproximadamente, 0,8% (1,2 milhões) da população apresenta algum tipo de TUS (antigamente conhecido como dependência química) decorrente do uso de drogas. Portanto, neste capítulo, abordaremos as consequências e os fatores de risco para o desenvolvimento de TUS, procurando entender quais processos ocorrem desde a infância do indivíduo, passando pela sua vida adulta, que possam contribuir para o aparecimento de problemas devido à busca compulsiva pela droga. O objetivo do capítulo é apresentar ao leitor a ideia de que esses indivíduos não iniciaram o seu consumo "em um estalar dos dedos", suas experiências moldaram seus comportamentos e maneiras de interpretar o mundo, tornando as substâncias aliadas inseparáveis no enfrentamento da vida.

Transtorno por Uso de Substância: características e desenvolvimento

De maneira geral, para uma melhor e mais condensada compreensão dos critérios utilizados para o diagnóstico dos TUS, os sintomas são agrupados em critérios gerais. O primeiro grupo de critérios deriva do baixo controle, onde o indivíduo faz uso da substância em quantidades maiores, ou por um período maior de tempo do que o pretendido. O segundo grupo de critérios diz respeito ao prejuízo social decorrente do uso da substância. O terceiro grupo de critérios diz respeito aos comportamentos de risco decorrentes da necessidade de consumo de substâncias, ou seja, colocar em risco a integridade física em busca do uso da substância. O quarto grupo de critérios diz respeito aos critérios farmacológicos, consistindo em aspectos da tolerância ao uso e da abstinência. Tendo em mente esses critérios diagnósticos, temos uma noção dos efeitos e problemas causados pelo uso indevido de substâncias e de como se forma o diagnóstico de TUS.

Compreender os critérios diagnósticos é essencial para identificar a gravidade e os estágios dos transtornos, mas é imprescindível também que possamos entender os aspectos que antecedem o surgimento de um quadro clínico de TUS. A literatura científica aponta que experiências negativas adversas que lidamos durante o nosso desenvolvimento (desde a infância/adolescência) se tornam potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de transtornos mentais. Especialmente, os transtornos relacionados ao uso de substâncias, que ocorrem de forma mais prevalente em quem já passou por alguma experiência traumática na vida, sendo, geralmente, comorbidades com outros diagnósticos psiquiátricos, como por exemplo, um transtorno depressivo maior.

Diversas pesquisas relatam que indivíduos que sofrem estresse na infância apresentam mais probabilidade de problemas emocionais e doenças psiquiátricas durante a vida adulta. Ceruso e colegas (2020)

apresentam evidências de que passar por maus tratos na infância aumenta muito as chances de desenvolver depressão na vida adulta. Outros transtornos mentais também estão significativamente associados aos maus tratos durante o início da vida. É o caso dos TUS. Certamente, existem aqueles que iniciam seu consumo por outros motivos, entretanto, há evidências robustas que postulam uma alta prevalência de maus tratos durante a infância, violências e traumas em usuários de drogas quando comparado com a população geral. Um estudo desenvolvido por Tractenberg e colegas (2014), que investigou 99 mulheres usuárias de cocaína tipo crack no Sul do Brasil, mostrou que 86,9% da amostra tinha sofrido alguma forma de exposição a traumas ao longo da vida, e uma parcela significativa dessas mulheres (15,1%) também atendiam critérios diagnósticos para Transtorno de Estresse Pós-Traumático. Uma pesquisa de 1995, desenvolvida por Grice e colegas, mostrou que mais de 60% dos usuários de drogas relataram ter sido expostos a abuso sexual e/ou físico durante a infância. Outra pesquisa desenvolvida por Khoury e colegas (2010) revelou que 34% dos usuários de cocaína foram vítimas de abuso sexual e/ou físico no início da vida. Se formos mensurar especificamente a população de consumidores de álcool, existem dados mostrando que 70% dos usuários já experienciaram pelo menos um evento traumático durante a vida. Esses dados demonstram a relevância de estudarmos e entendermos o contexto e as experiências negativas anteriores ao início de uso de substâncias. Além disso, só reforçam a alta prevalência de maus tratos e eventos traumáticos na população de usuários de drogas.

Experiências adversas que ocorrem durante a adolescência também podem aumentar o risco de desenvolvimento de TUS ao longo da vida. O artigo desenvolvido por Whitesell e colegas (2013) com o título "Familial, social and individual factors contributing to risk for adolescent drug use", do *Journal of Addiction*, discute alguns fatores

associados ao desenvolvimento de problemas relacionados ao uso de substâncias em adolescentes. O artigo traz aspectos como fatores de risco familiar, que inclui: (a) uso de substâncias por familiares; (b) abuso ou negligência física e emocional; (c) estado matrimonial dos familiares; (d) nível da educação formal parental; (e) tipo da relação entre filho e cuidadores, e (f) estado socioeconômico da família. Também cita fatores sociais de risco como: (a) relacionamentos com outros adolescentes que fazem uso de substâncias; (b) pressão de pares e popularidade; (c) *bullying*; e d) afiliação a gangues criminosas. Por fim, existem os fatores psiquiátricos individuais que influenciam o risco de TUS, como a presença de outros diagnósticos, como o Transtorno por Déficit de Atenção e Hiperatividade e o Transtorno Depressivo Maior. Com base nesses fatores, entende-se que, um dos fatores de risco mais comuns para o desenvolvimento de TUS são as experiências adversas relacionadas à nossa história de vida, bem como as comorbidades neuropsiquiátricas.

Estresse, trauma e abuso de substâncias: aspectos neurobiológicos

Qual seria a explicação da comunidade científica para essa associação entre exposição a traumas como um fator de risco para o desenvolvimento de TUS? O estresse causado por experiências traumáticas durante a vida tem consequências importantes para o nosso organismo e sobrevivência. Basicamente, o estresse gera um desequilíbrio no organismo. Essa alteração inicia respostas comportamentais e fisiológicas quando ocorre uma exposição a um determinado estímulo estressor e tem como potencial incapacitar o indivíduo de retornar a homeostase do organismo. Por definição, estressores são eventos traumáticos (abuso na infância, morte de alguém próximo, acidentes automobilísticos, assaltos) ou situações nas quais a pessoa percebe como difícil de lidar diariamente, como relacionamentos

complicados, situação de emprego desfavorável ou morar em um ambiente violento. Além disso, eventos naturais, como enchentes, pandemias e deslizamentos, também são considerados estressores.

Os estressores têm potencial de iniciar alterações fisiológicas e moleculares, dependendo da percepção e da reação do indivíduo. É importante ressaltar a intensidade do estresse como uma consequência da percepção de quem passa pela experiência. Dito isso, de uma perspectiva biológica, no entanto, nossas respostas a eventos estressores dependem de dois sistemas: o sistema simpático-adrenal (SSA) e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). As respostas de hiperexcitabilidade, por exemplo, frequentemente associadas a níveis elevados de ansiedade e observadas em pessoas em situações de estresse agudo, tais como aumento da variabilidade da frequência cardíaca, aumento da pressão arterial, inquietação e agitação psicomotora, são resultados de alterações no eixo HPA e no SSA. Em humanos, o principal hormônio glicocorticoide envolvido com o eixo HPA é o cortisol. Ele tem a função de controlar o estresse, reduzir inflamações, contribuir para o funcionamento do sistema imune e manter os níveis de açúcar no sangue constantes, assim como a pressão arterial. Todavia, a liberação excessiva de cortisol, por exemplo, decorrente de repetidas exposições a estressores, pode causar uma hiperativação dos mecanismos envolvidos no eixo, resultando no desequilíbrio fisiológico. Ainda, a exposição excessiva ao cortisol pode ser prejudicial ao cérebro, afetando funcionalmente e estruturalmente o hipocampo, a amígdala e o lobo frontal, que são estruturas relacionadas à fisiopatologia de diversos transtornos mentais, inclusive o TUS.

O estresse crônico e a hiperativação do eixo HPA também estão associados a alterações na via mesolímbica cerebral (via de recompensa). Um dos grandes pesquisadores da área, como o Dr. Teicher (2016), desenvolveu um estudo de revisão onde discute as principais alterações funcionais, estruturais e de conectividade cerebral devido

às consequências dos maus tratos na infância. Em sua revisão intitulada "Os efeitos dos maus tratos na infância na estrutura, função e conectividade cerebral", indivíduos que passaram por maus tratos na infância apresentaram reduções substanciais no volume de áreas como o hipocampo, o córtex anterior cingulado e córtex pré-frontal. Além disso, adversidades durante a infância podem diminuir o volume do corpo caloso, principal região que integra os hemisférios esquerdo e direito do cérebro. Ainda, a revisão revela alterações na funcionalidade e na ativação da amígdala durante estímulos ameaçadores e a diminuição da conectividade entre regiões pré-frontais e a amígdala. Interessantemente, as vias de recompensa também estão associadas aos efeitos danosos dos maus tratos na infância. Uma das alterações mais importantes é a alteração na ativação de regiões do sistema de recompensa do cérebro, principalmente nas regiões relacionadas a diversos tipos de aprendizagens por condicionamento e pela produção de dopamina. Nesse sentido, fica claro que os efeitos do estresse precoce sobre o cérebro afetam estruturas responsáveis pela regulação das emoções, cognição, controle comportamental e tomadas de decisão. Consequentemente, todas essas alterações cerebrais, tanto funcionais quanto estruturais, aumentam a susceptibilidade para o desenvolvimento de TUS. Tudo indica que sofrer maus tratos durante a infância é fator de risco para o desenvolvimento de TUS, e essa relação é mediada por uma série de fatores psicossociais bem como por alterações neurobiológicas.

Efeitos das substâncias no cérebro

Indivíduos que consomem drogas ilícitas sofrem de um estigma social, onde se acredita – erroneamente – que o uso da droga foi uma escolha consciente e deliberada da pessoa e se ela quisesse realmente ficar abstinente, o faria, só lhe faltaria "força de vontade". O consumo de drogas e a dificuldade de abandonar o uso são julgados pela socie-

dade como comportamentos que fazem parte da instância moral e de caráter do indivíduo, sendo bem comum que o usuário de drogas, principalmente aqueles que fazem uso de drogas associadas à população mais marginalizada da sociedade, como o crack, vivam em processo de exclusão social, sustentando o desenvolvimento e a manutenção do uso.

Pesquisadores da área de uso de substâncias trazem esse conceito do abuso de drogas como uma doença do cérebro e do comportamento. A renomada pesquisadora profa. Dra. Nora Volkow acredita que, ao entendermos que a droga reprograma sistemas neuronais e que essa reprogramação é o que reforça os comportamentos de busca e desejo pela droga, poderemos desenvolver formas de tratamentos eficazes de manutenção da abstinência. Além disso, em termos comportamentais, segundo Koob e Volkow (2010), o vício às drogas é caracterizado como um transtorno crônico de busca compulsiva pela droga, perda de controle do consumo e o aparecimento de estados emocionais negativos quando o indivíduo está em abstinência. Portanto, através das alterações de circuitos cerebrais e comportamentos de busca pela substância, o transtorno se mantém ativo e evoluindo, dificultando a abstinência.

Para entender, pelo menos em parte, o que motiva alguém a consumir algum tipo de substância que seja prejudicial à saúde é importante entender o ambiente no qual se desenvolveu. Para a ciência, não é mais uma questão de se o ambiente altera nossos padrões genéticos e comportamentais – isso já podemos dizer que sim, com base em estudos epigenéticos – , mas como essas alterações ocorrem enquanto nosso cérebro se desenvolve. Evidências de autores como o Nestler (2014), surgem explicando um pouco desse paradigma. As drogas, em parte, atuam alterando processos de sinalização intracelular, o que leva à ativação ou à inibição de fatores de transcrição gênica específicos, aumentando ou diminuindo a expressão de genes importantes para o funcionamento neuronal. Alguns desses genes

estão associados ao processo de plasticidade cerebral, recurso do cérebro de adaptação e resposta às experiências do indivíduo. Portanto, enquanto desenvolvemos nosso cérebro, nossas experiências servem como modelagem, ou seja, podemos concluir que estar exposto ao uso de substâncias frequentemente, pode modificar a expressão de genes e causar alterações neurais e comportamentais.

Ainda, sabe-se que as substâncias psicoativas alteram sistemas de neurotransmissores como o dopaminérgico (associado ao processamento do prazer e formação de hábitos); bem como na regulação e na liberação de glutamato, noradrenalina e serotonina. Ainda, em relação a via dopaminérgica, drogas como a cocaína e a metanfetamina – estimulantes – acabam excitando a produção de dopamina, causando um "curto-circuito" nas vias de recompensa e "inundando" o cérebro com dopamina. Essas alterações neurobiológicas acabam afetando o funcionamento de sistemas de recompensa e causam alterações emocionais e de humor, que acabam por ser manifestações associadas ao risco de consumo abusivo e repetido de substâncias.

Além da relação apresentada entre uso de drogas e exposição a maus tratos na infância, sabe-se da existência de fatores prévios ao consumo de drogas, que afetam o cérebro e tornam o indivíduo mais ou menos suscetível a comportamentos de busca pelo uso de substâncias, como no caso de outros estressores crônicos. E é sobre tais fatores que iremos discutir a seguir, com mais detalhes.

Demais estressores e consumo de substâncias

Existem outros acontecimentos que podem eliciar uma resposta de estresse aguda ou crônica. Situações como, por exemplo, uma pandemia viral, é capaz de elevar os níveis de estresse. A literatura recente sobre o novo Sars-Cov-2, popularmente conhecido como COVID-19, tem documentado altos níveis de estresse psicológico e emocional na população mundial, sobretudo em profissionais da

saúde e em indivíduos que possuem alta possibilidade de infecção pelo vírus. Contudo, altos níveis de estresse também estão sendo associados ao isolamento social e à quarentena.

O isolamento social devido à pandemia da COVID-19 é uma experiência incomum ao ser humano, onde ele é privado da sua rotina habitual e de estar em contato com pessoas próximas a ele. O isolamento imposto é responsável por aumentar os níveis de problemas psicossociais, principalmente afetando àqueles mais vulneráveis, como crianças e adolescentes, idosos e grupos de minorias sociais ou situação econômica baixa. Tais fatores podem influenciar no surgimento de condições psiquiátricas, elevando os níveis de estresse e catalisando o surgimento de transtornos como a depressão, aumento da ansiedade e, ao mesmo tempo, contribuindo para o surgimento de comportamentos associados ao abuso de álcool e outras drogas. Segundo o *Center for Disease Control and Prevention*, dos Estados Unidos da América, aproximadamente 13% dos norte-americanos reportaram aumento do consumo de álcool e drogas durante a pandemia da COVID-19 com o objetivo de lidarem melhor com o estresse e emoções relacionadas à pandemia. Também houve um aumento de 18% do consumo de opioides no início do ano de 2020 se comparado com o mesmo período em 2019, segundo o programa de detecção de overdoses dos Estados Unidos. Portanto, a pandemia surgiu como um dos principais fatores na atualidade para o desenvolvimento do estresse e outras condições psiquiátricas. Wang e colegas (2021), em uma publicação na *Molecular Psychiatry*, demonstraram em um estudo que as chances de indivíduos com TUS contraírem o vírus Sars-Cov-2, terem sintomas mais graves da doença e, consequentemente, mais chances de óbito, é maior do que na população geral. Pesquisadores da área, como o professor William Stoops e a professora Sharon Walsh, ambos da Universidade de Kentucky, sugerem que o aumento drástico do uso de substân-

cias durante a pandemia da COVID-19, não só, mas se deve ao fato do aumento dos níveis de estresse, decorrente do distanciamento/isolamento social e outras questões (Abramson, 2019). Com essa situação, as pessoas tendem a tomar decisões piores, como beber mais álcool ou usar outros tipos de drogas para lidar com o estresse.

O consumo de drogas por indivíduos que já eram usuários antes da pandemia parece ter sido potencializado devido aos efeitos do isolamento social e quarentenas. As medidas de proteção contra a infecção do vírus são essenciais para frear a contaminação, segundo dados de diversos artigos publicados no ano de 2020. Entretanto, há o lado negativo do isolamento. Estar afastado da nossa rede de apoio ou da nossa rotina usual pode aumentar os riscos de recaídas e aumento do consumo em usuários de drogas. Sintomas como raiva, problemas relacionados ao sono, ansiedade, tristeza, pensamentos negativos em relação a si e ao mundo, e a irritabilidade são todos fatores que eliciam uma resposta emocional e fisiológica de ânsia e desejo pela droga e, consequentemente, comportamentos de busca pelos efeitos da substância. Todos esses sintomas estão presentes em respostas a estressores, não sendo diferente na situação atual de pandemia decorrente da COVID-19.

Em resumo, o TUS é um diagnóstico que, com base nas evidências atuais, revela-se como consequência de muitos fatores anteriores ao desenvolvimento do uso de drogas. Fatores genéticos e ambientais, como os maus tratos na infância, traumas durante a vida, comorbidades neuropsiquiátricas e acontecimentos que fogem do nosso controle, como a pandemia de COVID-19, corroboram a importância de entender as experiências que moldam nosso desenvolvimento e, portanto, nos tornam menos ou mais susceptíveis a atender critérios para o diagnóstico de TUS. Dito isso, é imprescindível que possamos ter estratégias mais bem definidas em relação ao tratamento e à prevenção ao uso de drogas, considerando aspectos psicossociais como o histórico de exposição a traumas e estresse anteriores ao

consumo, e aspectos neurobiológicos. Além do tratamento especializado, é necessário considerar a rede de apoio de cada indivíduo acometido por um TUS, tendo em vista que o apoio de familiares, amigos e um ambiente adequado é fundamental para inibir não só os aspectos biológicos, mas também comportamentais que impulsionam recaídas e a recorrente busca pela substância.

Tabela 1. Fatores de risco para o desenvolvimento de TUS.

Trauma e estressores	*Fatores individuais*
Pandemia Isolamento social Quarentena ***Maus tratos na infância*** Abuso físico, sexual e emocional Negligência física e emocional ***Sociais e familiares*** Conflito familiar e estado da relação com familiares Abuso de substâncias por familiares Status de casamento de familiares Nível de educação parental Baixa condição socioeconômica Percepção da criança da aprovação do uso de drogas por familiares Bullying Afiliação a gangues criminosas Comportamento criminoso e desviante	***Emocionais*** Emoções negativas ***Comportamentais*** Impulsividade Tomada de decisão ruim ***Transtornos Psiquiátricos*** Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade Depressão
Pares usuários de drogas Pressão por pares e popularidade ***Outros estressores*** Morte de alguém próximo Presenciar violência ou morte Conflitos armados Desastres naturais	

Fonte: Elaboração própria (2021).

Leitura recomendada

Abramson, A. (2019, March 1). Substance use during the pandemic: opioid and stimulant use is on the rise – how can psychologists and other clinicians help a greater number of patients struggling with drug use? *American Psychology Association*. https://www.apa.org/monitor/2021/03/substance-use-pandemic

Ceruso, A., Martínez-Cengotitabengoa, M., Peters-Corbett, A., & Diaz-Gutierrez, M. J. (2020). Alterations of the HPA Axis Observed in Patients with Major Depressive Disorder and Their Relation to Early Life Stress: A Systematic Review. *Neuropsychobiology*, *79*(6), 417-427. https://doi.org/10.1159/000506484

Khoury, L., Tang, Y. L., Bradley, B., Cubells, J. F., & Ressler, K. J. (2010). Substance use, childhood traumatic experience, and Posttraumatic Stress Disorder in an urban civilian population. *Depress Anxiety*, *27*(12), 1077-1086. https://doi.org/10.1002/da.20751

Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 217-238. https://doi.org/10.1038/npp.2009.110

Nestler, E. J. (2014). Epigenetic mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology*, 76, Pt. B, 259-268. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.004

Teicher, M. H., & Samson, J. A. (2016). Annual Research Review: Enduring neurobiological effects of childhood abuse and neglect. *J Child Psychol Psychiatry*, *57*(3), 241-266. https://doi.org/10.1111/jcpp.12507

Tractenberg, S. G., Viola, T. W., Rosa, C. S. d. O., Donati, J. M., Francke, I. D. A., Pezzi, J. C., & Grassi-Oliveira, R. (2012). Exposição a trauma e transtorno de estresse pós-traumático em usuárias de crack. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 61, 206-213.

Wang, Q. Q., Kaelber, D. C., Xu, R., & Volkow, N. D. (2021). COVID-19 risk and outcomes in patients with substance use disorders: analyses from electronic health records in the United States. *Mol Psychiatry*, *26*(1), 30-39. https://doi.org/10.1038/s41380-020-00880-7

Wemm, S. E., & Sinha, R. (2019). Drug-induced stress responses and addiction risk and relapse. *Neurobiology of Stress*, 10, 100148. https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2019.100148

Whitesell, M., Bachand, A., Peel, J., & Brown, M. (2013). Familial, social, and individual factors contributing to risk for adolescent substance use. *J Addict*, 2013, 579310. https://doi.org/10.1155/2013/579310

8 NEUROIMAGEM E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Ricardo Bernardi Soder
Bruno Hochhegger

Nikola Tesla descobriu o campo magnético rotativo em 1882, em Budapeste, Hungria. A Bobina de Tesla, um transformador capaz de gerar alta tensão, foi inventado alguns anos depois. Em 1956, a "Unidade de Tesla" foi proclamada na Rathaus de Munique, Alemanha, pelo *International Electro-technical Commission-Committee of Action*. Desde então, todos os aparelhos de ressonância magnética são calibrados em "Unidades de Tesla". A intensidade de um campo magnético é medida em Unidades de Tesla ou Gauss. Quanto mais forte for o campo magnético, maior será a quantidade de sinais de rádio que podem ser induzidos a partir de átomos do corpo e, portanto, maior será a qualidade das imagens de ressonância magnética. Em 1937, o Professor Isidor I. Rabi observou no Laboratório de Física da Universidade de Columbia (EUA) o fenômeno quântico apelidado de ressonância magnética nuclear (RMN). Ele reconheceu que os núcleos atômicos mostram sua presença através da absorção ou emissão de ondas de rádio, quando expostos a um campo magnético suficientemente forte.

Os primeiros estudos em ressonância magnética (RM) foram realizados em 1946 por dois grupos independentes: Purcell, em Harvard (EUA), que estudava os sólidos, e Bloch, em Stanford (EUA), que estudava os líquidos (BLOCH et al., 1946; PURCELL et al., 1946). Nessas

primeiras experiências, a RM era usada para realizar a análise química das estruturas, conhecida como espectroscopia. No final dos anos 1960, Raymond Damadian demonstrou *in vitro* que T1 era maior em tumores do que em tecido normal e começou a trabalhar no desenvolvimento de um aparelho. Em 1972, Lauterbur, da Universidade de Illinois (EUA), obteve as primeiras imagens com a RM, as quais foram publicadas na *Revista Nature* (LAUTERBUR, 1973). Em 1976, Mansfield, da Universidade de Nottingham, produziu as primeiras imagens de uma parte do corpo: um dedo. Em 2003, pelos avanços proporcionados pela aplicação da técnica de imagem por ressonância magnética (IRM), Paul Lauterbur e Peter Mansfield receberam o prêmio Nobel de Medicina.

Por definição, a RM é a propriedade física exibida por núcleos de determinados elementos que, quando submetidos a um campo magnético forte e excitados por ondas de rádio (RF) em determinada frequência (Frequência de Larmor), emitem rádio sinal, o qual pode ser captado por uma antena e transformado em imagem. A imagem por ressonância magnética promoveu um grande avanço na medicina no que diz respeito a imagens encefálicas devido ao alto contraste tecidual, capacidade multiplanar e, especialmente, a possibilidade de realizar diferentes sequências e ponderações conforme a indicação do estudo. Esta revisão pictórica tem o objetivo de revisar as características e as aplicações das principais sequências básicas e avançadas de imagens que auxiliam o neurorradiologista na investigação de patologias do sistema nervoso central.

Sequência T1

É uma das sequências de pulso mais básicas da RM, onde o líquido cefalorraquidiano (LCR) é escuro (baixo sinal), e tecidos como gordura, sangue e alto conteúdo proteico são brilhantes (alto sinal). Esse contraste ocorre devido aos diferentes tempos de relaxação longitudinal dos tecidos na sequência T1. Como característica im-

portante, essa sequência pode ser utilizada antes e após a injeção de contraste (agente paramagnético), pois apresenta alta sensibilidade na detecção da quebra de barreira hematoencefálica ou captação pelo contraste. Ela está presente em praticamente todos os protocolos de investigação do sistema nervoso central por RM. No exemplo abaixo (Figura 1), a primeira imagem demonstra uma sequência sagital T1 sem gadolínio de um paciente com uma lesão expansiva frontal esquerda que apresenta predomínio de baixo sinal em T1, com área de hipersinal espontâneo em seu aspecto posterior (sangue). A segunda imagem (Figura 2) demonstra uma aquisição T1 axial com contraste, onde se observa intenso realce e captação periférica e irregular da lesão expansiva frontal esquerda. Diagnóstico: Glioblastoma.

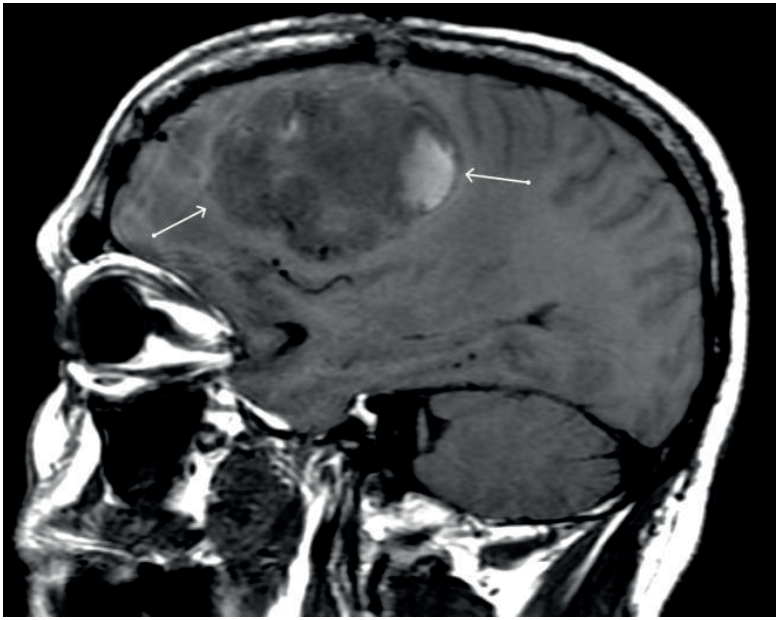


Figura 1. Sequência sagital T1 sem gadolínio.
Fonte: Arquivo dos autores.

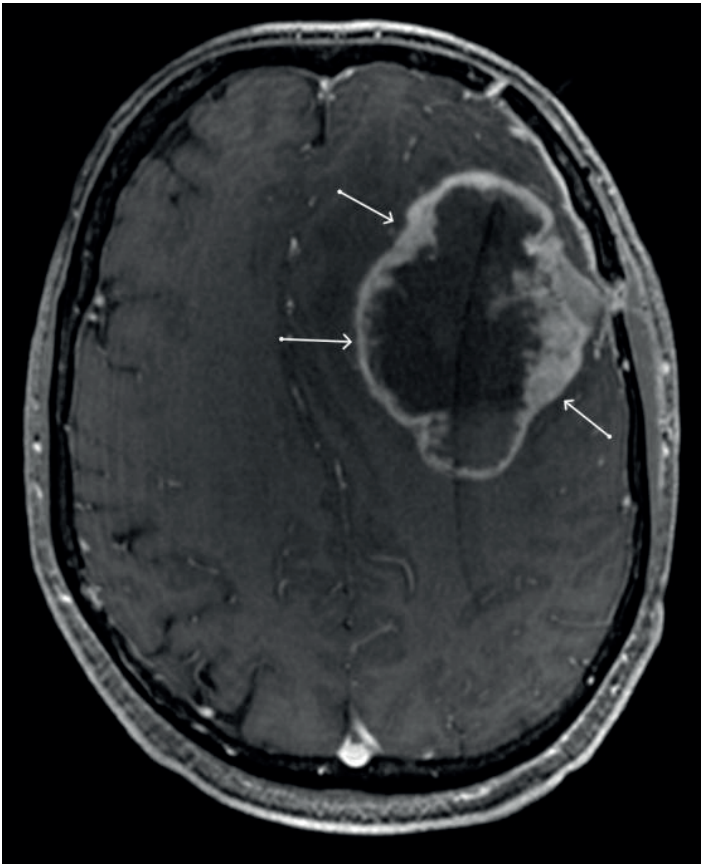


Figura 2. Aquisição T1 axial com contraste.
Fonte: Arquivo dos autores.

Sequência T2

É uma das sequências de pulso mais básicas da RM, onde o líquido cefalorraquidiano (LCR) e a gordura são brilhantes (alto sinal). Este contraste ocorre devido aos diferentes tempos de relaxação transversal dos tecidos na sequência T2. É uma técnica sensível ao

líquido e possui grande sensibilidade para detecção de processos patológicos que contêm água, característica muito prevalente nas diversas patologias do sistema nervoso central (SNC). Essa sequência está presente em praticamente todos os protocolos de investigação do sistema nervoso central por RM. No exemplo (Figuras 3 e 4), observamos imagens T2 nos planos sagital e coronal demonstrando uma lesão expansiva na transição frontoparietal direita, com alto sinal em relação ao tecido cerebral adjacente. Diagnóstico: Glioma.

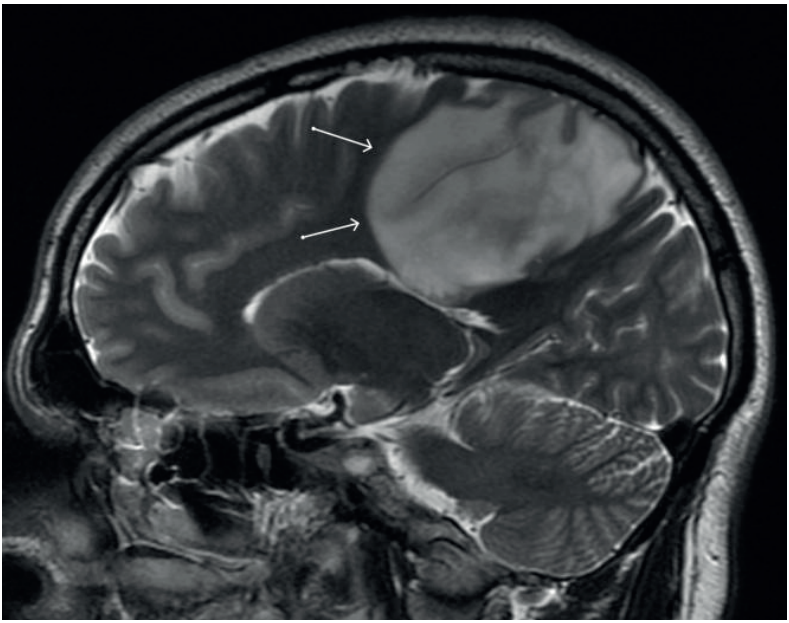


Figura 3. Plano sagital.
Fonte: Arquivo dos autores.

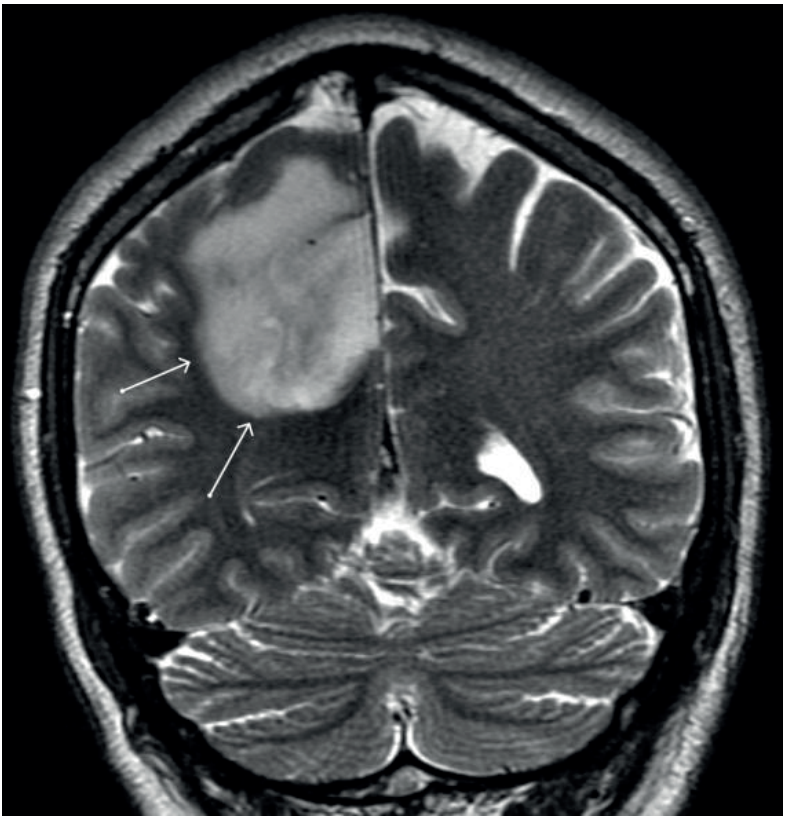


Figura 4. Plano coronal.
Fonte: Arquivo dos autores.

Sequência FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery)

É uma das sequências mais importantes da RM, devido a sua alta sensibilidade no diagnóstico de lesões encefálicas. Como característica principal, esta técnica suprime (escurece) o sinal do líquido cefalorraquidiano (LCR) e torna mais visível qualquer lesão encefálica com sinal elevado (brilhante). Possui características semelhantes

ao T2, porém com supressão do LCR. Essa sequência está presente em praticamente todos os protocolos de investigação de doenças neurológicas por RM. No exemplo abaixo (Figuras 5 e 6), observamos imagens FLAIR nos cortes transversal e em perfil demonstrando lesões focais de alto sinal na substância branca periventricular e profunda dos hemisférios cerebrais, com padrão de distribuição característico de processo desmielinizante. Diagnóstico: Esclerose múltipla.

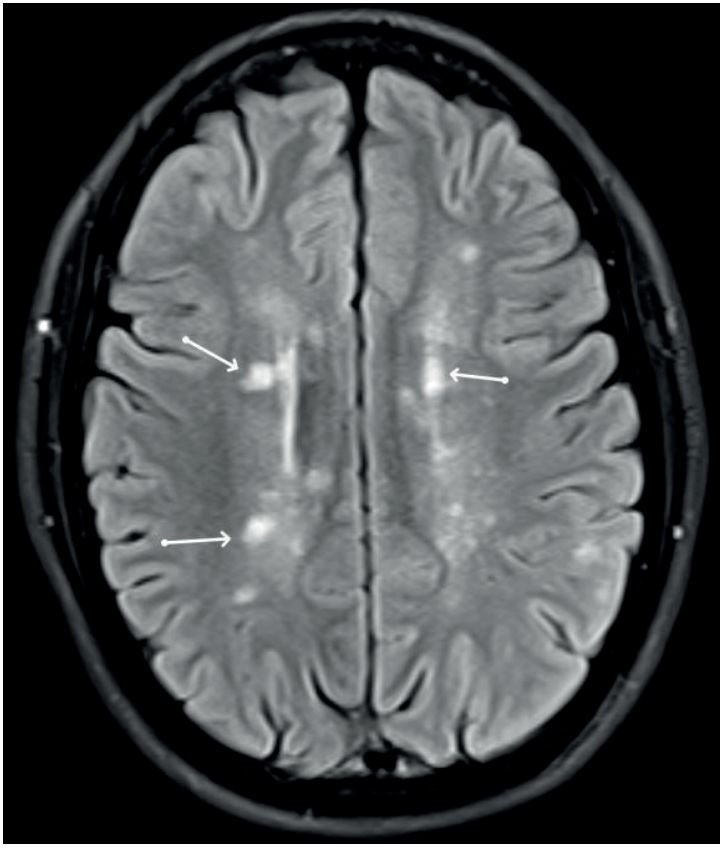


Figura 5. Corte transversal.
Fonte: Arquivo dos autores.

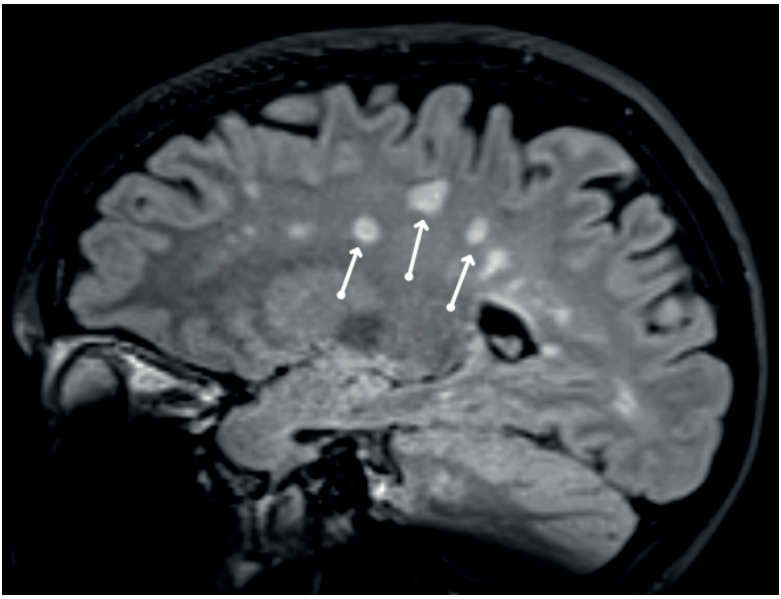
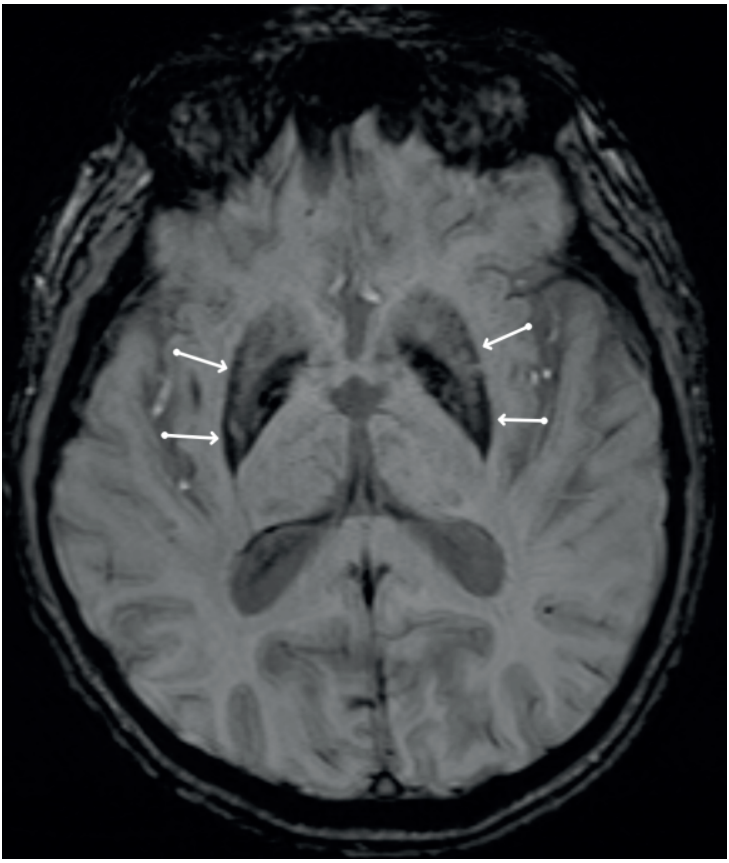


Figura 6. Plano sagital.
Fonte: Arquivo dos autores.

Sequência Gradiente ou SWi

É uma das sequências de pulso mais básicas da RM, sensível a tecidos ou materiais que distorcem o campo magnético, tais como cálcio, materiais ferromagnéticos ou produtos da degradação da hemoglobina. Quando presentes no encéfalo, esses tecidos ou materiais se tornam escuros, devido à perda de sinal em relação aos tecidos adjacentes. Tem grande utilidade na investigação de sangramentos, calcificações e acúmulo de ferro encefálico. Essa sequência está presente em praticamente todos os protocolos de investigação do sistema nervoso central por RM. No exemplo (Figura 7), observamos imagens SWi axiais demonstrando acúmulo anormal de material ferromagnético em núcleos cinzentos profundos. Diagnóstico: Síndrome parkinsoniana relacionada à atrofia de múltiplos sistemas.



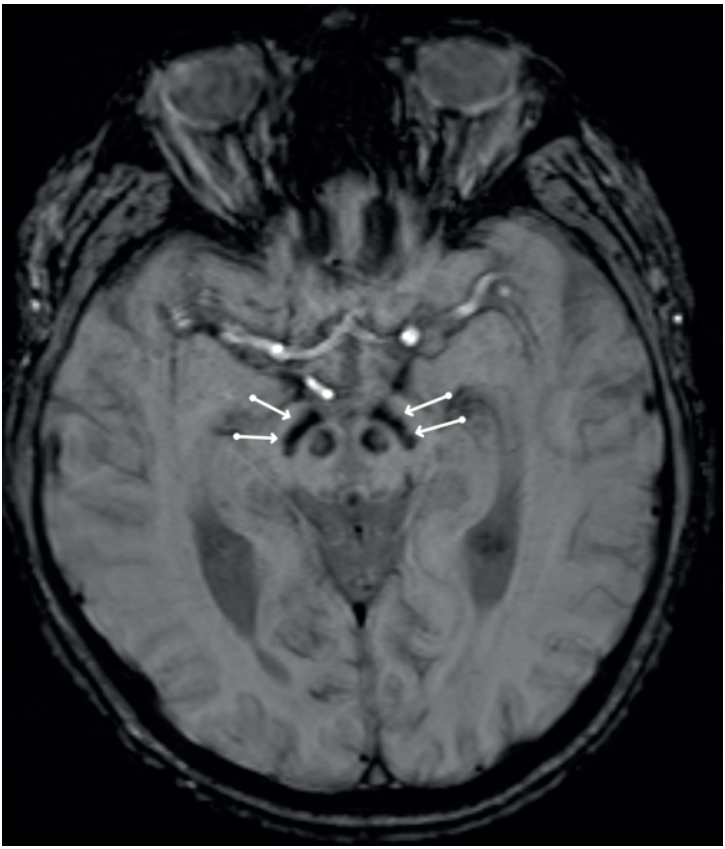
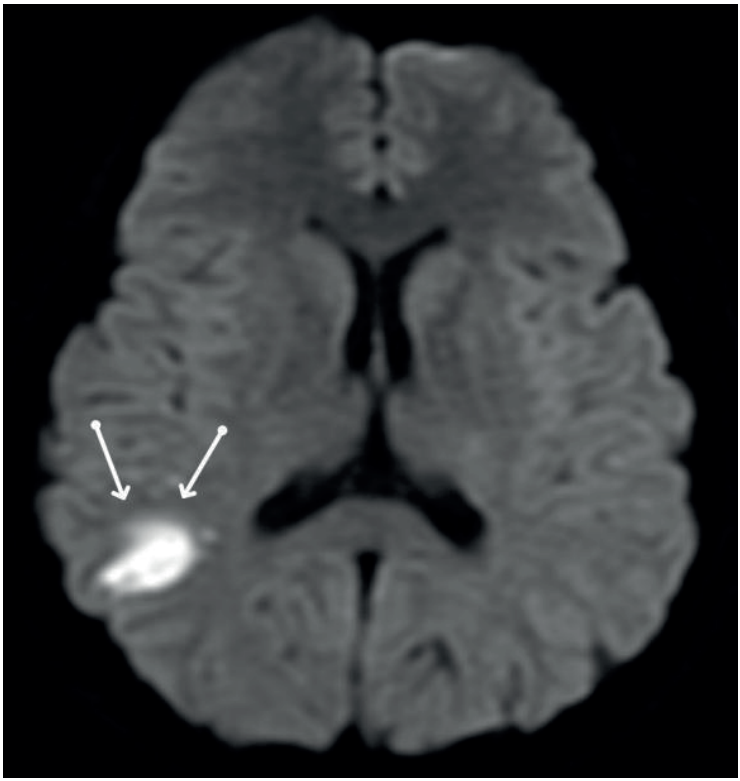


Figura 7. Imagens SWi axiais.
Fonte: Arquivo dos autores

Sequência Difusão (DWi) e mapa de ADC

É uma das técnicas mais importantes e fundamentais da RM, que tem revolucionado a modalidade nas últimas décadas. Basicamente, é uma técnica mais funcional e menos anatômica, que mede a difusibilidade da molécula da água nos tecidos para gerar contraste nas imagens. É uma técnica indispensável na avaliação das principais patologias do SNC, tais como tumores, isquemias e infecções. Nos

acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, a DWi tem a capacidade de medir o edema minutos após o evento isquêmico. Nos tumores encefálicos, tem a capacidade de medir a celularidade tecidual, auxiliando em sua caracterização. Essa sequência está presente em praticamente todos os protocolos de investigação do sistema nervoso central por RM e é composta pela difusão propriamente dita e o mapa de ADC (coeficiente de difusão aparente). No exemplo abaixo (Figura 8), observamos imagens axiais de difusão e mapa de ADC demonstrando lesão com restrição à difusão da água no aspecto posterior do lobo temporal direito. Diagnóstico: Acidente vascular isquêmico agudo.



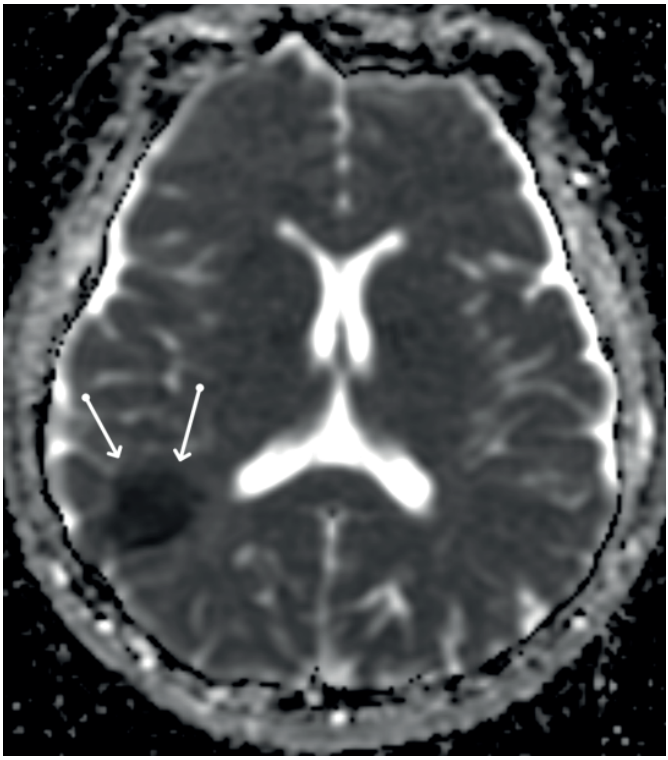


Figura 8. Imagens axiais de difusão e mapa de ADC.
Fonte: Arquivo dos autores.

Angio-RM arterial e venosa

A angio-RM é uma técnica mais elaborada que permite a visualização das estruturas vasculares intracranianas. Pode ser adquirida através de duas técnicas distintas: 1) "time-of-flight" (TOF) que não utiliza contraste endovenoso; e 2) angio-RM com contraste. A técnica TOF é amplamente utilizada em pacientes com doença renal e alérgicos ao meio de contraste, sendo que a imagem dos vasos é obtida através do influxo de "spins" não saturados em uma fatia com "spins" saturados, gerando uma diferença de contraste que é utilizada para visualização dos vasos arteriais em duas ou três dimensões. A técnica

de angio-RM com contraste é resultado da opacificação dos vasos pelo agente paramagnético, obtida através de uma aquisição volumétrica dinâmica com ponderação T1 gradiente, segundos após a injeção de gadolínio, possibilitando a aquisição de informações durante as fases arterial ou venosa, dependendo do objetivo do estudo e da indicação clínica. A primeira imagem (Figura 9) demonstra uma sequência 3D TOF sem contraste evidenciando uma malformação arteriovenosa (MAV) na região frontoinsular direita, nutrido a partir de ramos da artéria cerebral média. A segunda e a terceira imagens (Figuras 10 e 11) demonstram imagens reconstruídas de uma aquisição volumétrica contrastada, a primeira evidenciando uma MAV temporal direita com grande nidus e vasos de drenagem adjacentes e a segunda demonstrando a anatomia dos principais seios venosos durais e veias corticais.

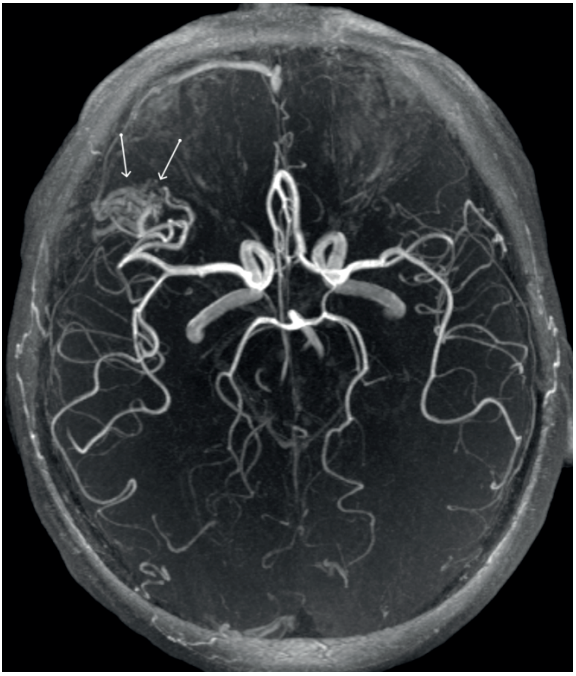


Figura 9. Sequência 3D TOF sem contraste.
Fonte: Arquivo dos autores.

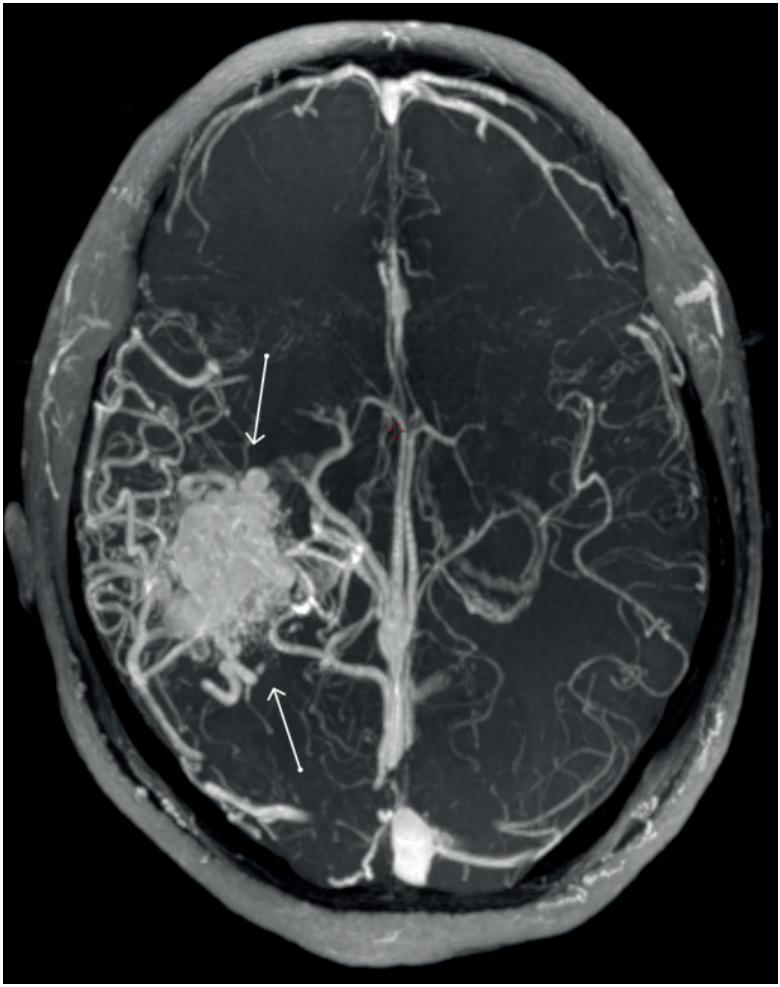


Figura 10. MAV temporal direita com grande nidus e vasos de drenagem adjacentes.
Fonte: Arquivo dos autores.

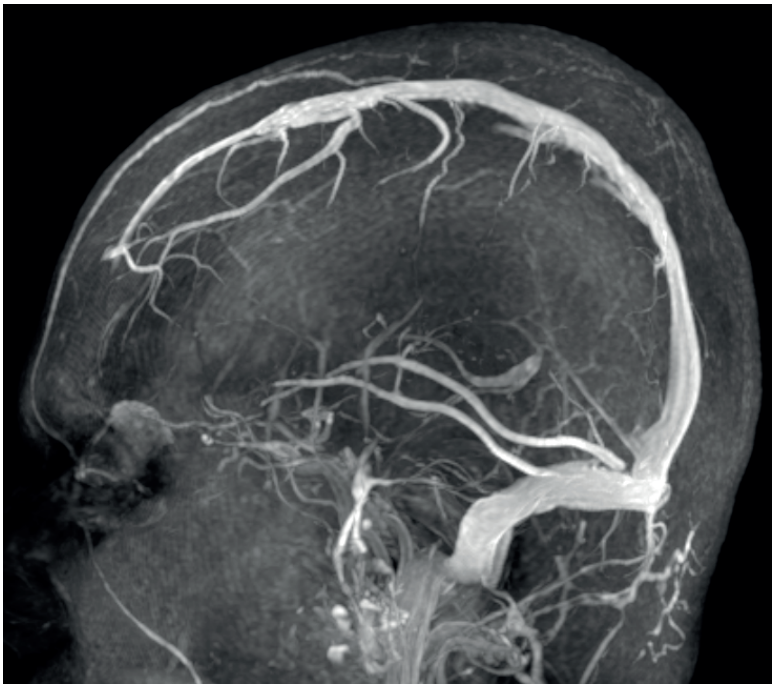


Figura 11. Anatomia dos principais seios venosos durais e veias corticais.
Fonte: Arquivo dos autores.

Espectroscopia de Prótons (MRS)

A técnica de espectroscopia de prótons é um método avançado que permite a avaliação da química cerebral, através da análise da concentração relativa "in vivo" de vários metabólitos presentes no tecido encefálico. Para sua adequada realização, é necessário o posicionamento da região de interesse (ROI) no tecido encefálico, definida pelo neurorradiologista, conforme o contexto clínico de cada paciente. Os principais metabólitos mensuráveis são: N-acetil aspartato (NAA), colina, creatina, lipídio, lactato, mio-inositol, entre outros. Esses metabólitos são avaliados pelo neurorradiologista conforme sua inter-relação e concentração relativa, auxiliando no

diagnóstico e acompanhamento de algumas patologias do SNC, tais como tumores, infecções, doenças neurometabólicas, entre outras. É um método complementar importante, que deve ser sempre analisado juntamente com as demais sequências básicas da RM. No exemplo abaixo (Figura 12), visualizamos um controle pós-cirúrgico cujo ROI da espectroscopia foi posicionado na margem posterior da cavidade pós-cirúrgica temporal esquerda para avaliar a presença de tecido neoplásico residual ou recidivante. O gráfico da espectroscopia (Figura 13) demonstra preservação das relações entre os metabólitos cerebrais, sem indício de lesão neoplásica.

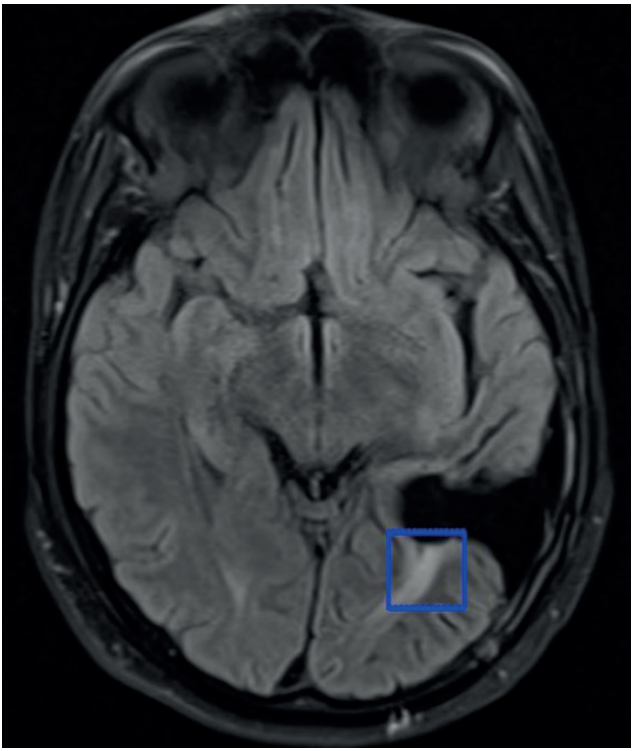


Figura 12. Controle pós-cirúrgico.
Fonte: Arquivo dos autores.

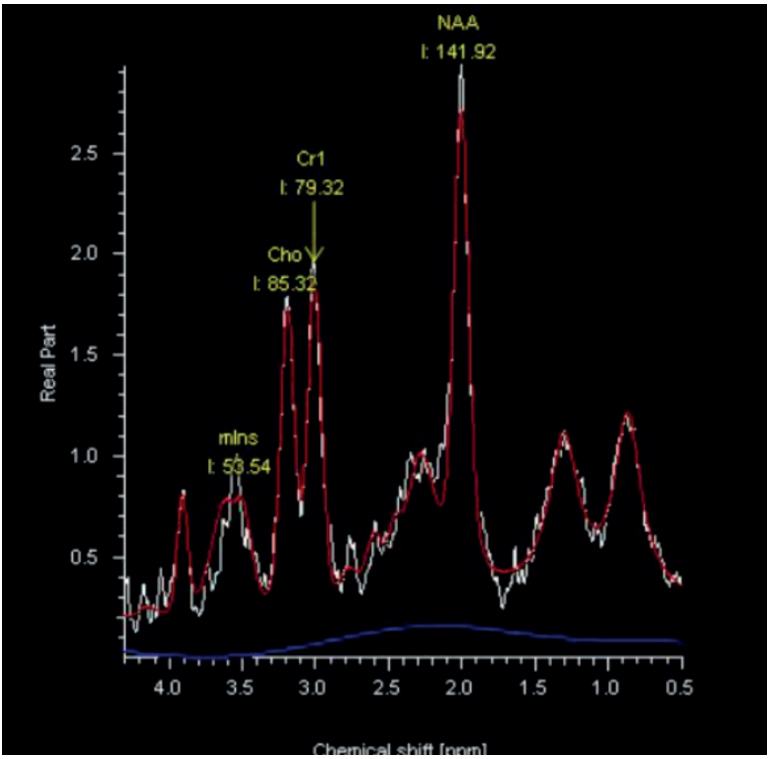


Figura 13. Gráfico da espectroscopia.
Fonte: Arquivo dos autores.

Perfusão cerebral (PWi)

A técnica de perfusão cerebral é um método avançado que permite a avaliação da densidade capilar e da microcirculação encefálica, através da análise da primeira passagem de contraste pelo tecido encefálico. A análise é realizada através da comparação da perfusão do tecido normal com o tecido patológico, por meio do posicionamento de regiões de interesse (ROI), resultando em um valor que deve ser interpretado como perfusão quente ou fria. Existem várias técnicas para realização da perfusão cerebral, sendo que a mais utilizada é a

técnica de susceptibilidade ao gadolínio, onde se avalia a queda de sinal após a injeção de contraste, para obtenção dos valores relativos de volume sanguíneo cerebral. A principal indicação da perfusão é na avaliação de processos expansivos cerebrais, sendo bastante útil na diferenciação entre neoplasias de alto e baixo grau, assim como na avaliação de processos inflamatórios/infecciosos pseudotumorais. No exemplo abaixo (Figura 14), a primeira imagem demonstra uma sequência T1 pós-contraste evidenciando uma lesão expansiva na transição parieto-occipital esquerda, com importante realce periférico e irregular pelo gadolínio. A segunda imagem, demonstra um mapa de perfusão pela técnica de susceptibilidade ao gadolínio, evidenciando alta densidade capilar (perfusão quente) na periferia da lesão, compatível com glioma de alto grau (glioblastoma).

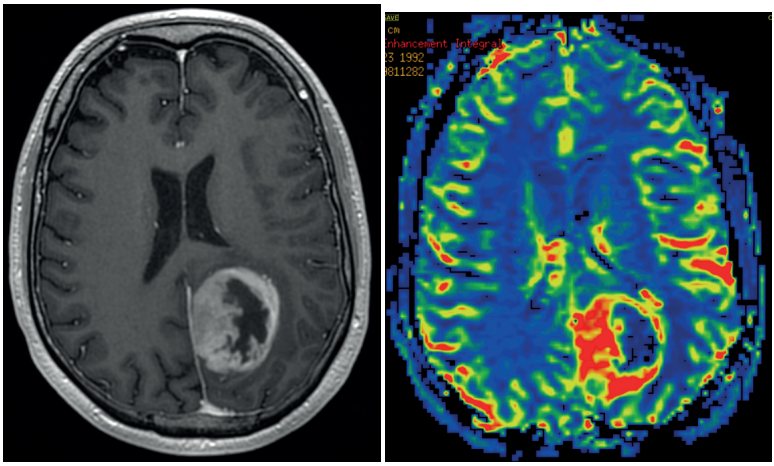


Figura 14. À esq., sequência T1 pós-contraste; à dir., mapa de perfusão pela técnica de susceptibilidade ao gadolínio.
Fonte: Arquivo dos autores.

Tractografia

A tractografia é uma técnica avançada baseada na análise do movimento das moléculas de água no tecido cerebral *in vivo*, permitindo a visualização da anatomia, da direção e da integridade dos tratos da substância branca do encéfalo. Para isso, é necessária a realização de pós-processamento da aquisição, com obtenção de imagens tridimensionais dos principais tratos de substância branca encefálicas. Existem diversas técnicas de processamento e pós-processamento para obtenção das imagens de tractografia, que variam de técnicas simples e rápidas, assim como técnicas complexas e demoradas, dependendo do objetivo e indicação do exame. A principal indicação clínica da tractografia é o planejamento pré-cirúrgico de tumores cerebrais e lesões epilépticas focais, porém é amplamente utilizada em estudos de pesquisa para auxiliar no entendimento de diferentes patologias do sistema nervoso central. No exemplo abaixo (Figura 15), visualizamos um estudo por tractografia de uma lesão expansiva benigna no tálamo direito, que descola anteriormente o trato piramidal, sem sinais de infiltração do mesmo.

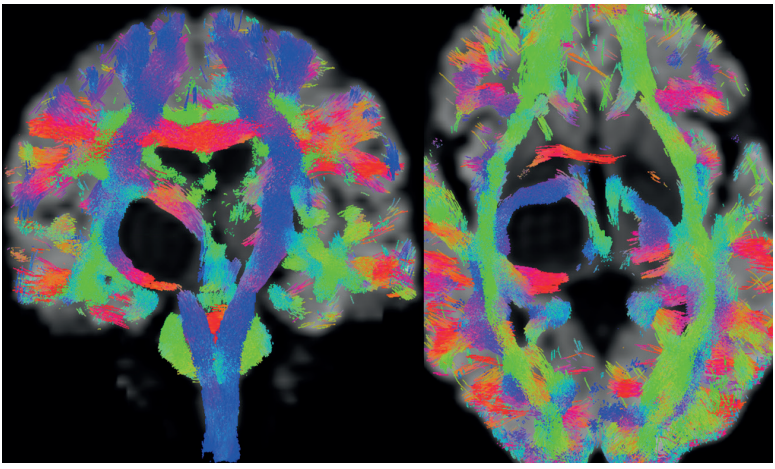


Figura 15. Estudo por tractografia de uma lesão expansiva benigna no tálamo direito.
Fonte: Arquivo dos autores.

Leitura recomendada

Hakky M, Pandey S, Kwak E, Jara H, Erbay SH. Application of basic physics principles to clinical neuroradiology: differentiating artifacts from true pathology on MRI. AJR Am J Roentgenol. 2013 Aug;201(2):369-77.

Mangrum W, Christianson K, Duncan S et al. Duke Review of MRI Principles. Mosby; 2012.

Pinter NK, Fritz JV. Neuroimaging for the Neurologist: Clinical MRI and Future Trends. Neurol Clin. 2020 Feb;38(1):1-35.

Pooley RA. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: fundamental physics of MR imaging. Radiographics. 2005 Jul-Aug;25(4):1087-99.

Radue EW, Weigel M, Wiest R, Urbach H. Introduction to Magnetic Resonance Imaging for Neurologists. Continuum (Minneap Minn). 2016 Oct;22(5, Neuroimaging):1379-98. https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000391.

Westbrook, C., Roth, C. K., Talbot, J. MRI in practice; 2005.

9 ENTENDENDO COMO OS RADIOFÁRMACOS PODEM AJUDAR A DESVENDAR AS DOENÇAS DO CÉREBRO

Cristina S. Matushita
Louise M. Hartmann

A era da medicina nuclear clínica começou na década de 1930, quando foram realizadas as primeiras imagens da tireoide por meio de iodo radioativo. Desde então, ela vem contribuindo para o diagnóstico e o tratamento de diferentes doenças. Ela permite a visualização do funcionamento do corpo, administrando ao paciente uma pequena quantidade de um radiofármaco ou um radiotraçador e, depois, avaliando sua distribuição ou tratando a doença. Neste capítulo, traremos exemplos de como essa área da medicina pode ajudar no diagnóstico das doenças do cérebro.

O que é a medicina nuclear?

Uma especialidade médica que usa substâncias radioativas (radiofármacos ou radiotraçadores) em pequenas quantidades, para avaliar as funções corporais, para diagnosticar e tratar doenças.

O que é um radiofármaco?

Os radiofármacos são constituídos por moléculas ligadas ("misturadas") a um átomo radioativo. Essas moléculas, que servem para transportar o átomo radioativo, variam muito, dependendo da finalidade do uso. Alguns radiotraçadores empregam moléculas que interagem com uma proteína específica ou mimetizam o metabolismo de açúcar no corpo, podendo até mesmo empregar as próprias células do paciente. Por exemplo, nos casos em que os médicos precisam saber a origem exata do sangramento intestinal, eles podem marcar radioativamente (adicionar átomos radioativos) uma amostra de sangue retirada do paciente, e depois administrá-la novamente. Qualquer acúmulo de radioatividade nos intestinos informa aos médicos onde está o problema.

Para a maioria dos estudos de diagnóstico em medicina nuclear, o radiotraçador é administrado a um paciente por injeção intravenosa. No entanto, um marcador radioativo também pode ser administrado por inalação, por via oral ou por injeção direta em um órgão. O modo de administração dependerá das características da doença a ser estudada ou tratada.

Na medicina nuclear diagnóstica, o médico nuclear selecionará o rastreador que fornecerá as informações mais específicas e confiáveis para o problema específico de um paciente. O traçador radioativo usado determina se o paciente será submetido a uma das técnicas de imagem chamadas de SPECT e PET-CT.

O que é *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT)?

O SPECT fornece imagens tridimensionais (tomográficas) da distribuição de moléculas radiotraçadoras administradas ao paciente. As imagens 3D são geradas por computador a partir de um grande número

de aquisições de projeção do corpo registradas em diferentes ângulos. Os imageadores SPECT (Gama Câmara) têm detectores que capturam as emissões de raios gama, provenientes do átomo radioativo. Os raios gama são uma forma de luz que se move em um comprimento de onda diferente da luz visível. As câmaras são montadas em um pórtico giratório que permite que os detectores sejam movidos em um círculo estreito ao redor de um paciente que está deitado em uma maca.

O que é Positron *Emission Tomography* (PET)?

Os PETs também usam radiofármacos para criar imagens tridimensionais. A principal diferença entre SPECT e PET é o tipo de radiotraçador usado. Enquanto a técnica SPECT mede os raios gama, o decaimento dos radiotraçadores usados nas varreduras por PET produzem pequenas partículas chamadas pósitrons. Um pósitron é uma partícula com aproximadamente a mesma massa de um elétron, mas com carga oposta. Eles reagem com os elétrons no corpo e, quando essas duas partículas se combinam, elas se aniquilam. Essa aniquilação produz uma pequena quantidade de energia na forma de dois fótons que disparam em direções opostas. Os detectores do scanner PET medem esses fótons e usam essas informações para criar imagens de órgãos internos.

Para que servem as imagens de medicina nuclear?

Os exames SPECT são usados principalmente para diagnosticar e rastrear a progressão de doenças cardíacas, como artérias coronárias bloqueadas. Existem também radiotraçadores para detectar distúrbios nos ossos, doenças da vesícula biliar e sangramento intestinal. Recentemente, novos radiofármacos surgiram para auxiliar no diagnóstico da doença de Parkinson, e distinguir essa doença de outros distúrbios do movimento e até das diferentes demências.

O principal objetivo dos exames PET é detectar o câncer e monitorar sua progressão, resposta ao tratamento e detectar metástases. A grande utilização do PET na oncologia deve-se ao desenvolvimento do radiofármaco fludesoxiglicose (18F) ou simplesmente FDG. Esse radiofármaco permite a visualização do metabolismo da glicose (açúcar) no corpo. Além disso, um instrumento combinado que produz exames de PET e de Tomografia Computadorizada (CT) nas mesmas regiões do corpo em um único exame (PET-CT), tornou-se a principal ferramenta de imagem para o estadiamento da maioria dos cânceres em todo o mundo.

Na área da neurologia, vários novos marcadores têm sido desenvolvidos ao longo dos últimos anos. Recentemente um novo radiofármaco de PET foi aprovado pela agência reguladora americana para auxiliar no diagnóstico preciso da doença de Alzheimer, que anteriormente só podia ser diagnosticada com precisão após a morte do paciente. Inúmeros outros radiotraçadores estão sendo utilizados para doenças neurológicas, como doença de Parkinson, esclerose múltipla, entre outras.

Quais os riscos?

Sempre deve-se fazer uma avaliação risco *versus* benefício. Se o benefício for maior que o risco, então o procedimento é recomendado. Em geral, a dose total de radiação conferida aos pacientes pela maioria dos radiofármacos usados em estudos diagnósticos de medicina nuclear não é maior do que a conferida durante as radiografias de tórax ou exames de tomografia computadorizada de rotina.

A realização de um exame de medicina nuclear, deixa, sim, o indivíduo radioativo, mas como são administrados em quantidades ínfimas, eles perdem a radioatividade poucas horas depois. Além disso, eles passam rapidamente pelo corpo, geralmente em, no máximo, 24 horas.

Existem preocupações legítimas sobre a possível indução de câncer, mesmo pelos baixos níveis de exposição à radiação, mas esse risco

é muito pequeno em contraste com o benefício esperado advindo de um estudo de imagem de diagnóstico clinicamente necessário.

A medicina nuclear na neurologia

O progresso na Medicina Nuclear sempre foi função dos avanços tecnológicos, e as aplicações em neurologia e psiquiatria ilustram esse ponto. Melhorias nos detectores de radiação agora permitem o mapeamento tridimensional e quantitativo da distribuição de um composto marcado no cérebro humano.

Com o passar dos anos, foram surgindo novos radiotraçadores que permitem o estudo do cérebro humano de forma seletiva e precisa. No geral, existem quatro classes principais de radiofármacos utilizados para exames cerebrais: avaliação do fluxo sanguíneo cerebral, metabolismo (oxigênio, glicose, aminoácidos), neurotransmissão (dopamina, benzodiazepina, receptores de somatostatina) e depósitos de proteínas (beta-amilóide, tau).

Novos compostos com alvo-específico, tanto para diagnóstico quanto para acompanhamento de resposta terapêutica, estão em desenvolvimento e sob avaliação clínica.

Um radiofármaco ideal para se obter imagens do cérebro deve satisfazer uma série de requisitos, como por exemplo:

a) alta seletividade e afinidade para se ligar ao alvo a ser estudado;

b) capacidade para atravessar a barreira hematoencefálica (barreira que protege o sistema nervoso central);

c) ausência de efeitos clínicos;

d) o átomo radioativo deve possuir meia-vida física suficiente para permitir a captura das imagens;

e) processo de fabricação economicamente viável.

Nas próximas seções, apresentaremos exemplos de radiofármacos utilizados para doenças do cérebro.

Principais radiofármacos

Fluxo sanguíneo cerebral

O fluxo sanguíneo cerebral pode ser avaliado por radiotraçadores como a água com oxigênio radioativo, nas imagens com o PET-CT. No Brasil, o principal radiofármaco utilizado para estudo do fluxo sanguíneo cerebral (ou perfusão cerebral) é o ECD (etilcisteinato dímero), marcado com o radioisótopo tecnécio (99mTc). Esses traçadores, por serem lipofílicos (quer dizer, têm afinidade por gorduras), após administração intravenosa, atravessam a barreira hematoencefálica rapidamente e se distribuem em toda a massa cinzenta do cérebro. A realização do SPECT utilizando o ECD pode ser útil na avaliação de uma variedade de doenças. Dentre elas, podemos citar a doença cérebro-vascular como o Infarto Cerebral Agudo, tipo de Acidente Vascular Cerebral (AVC), onde pode-se observar uma diminuição imediata do fluxo sanguíneo, quando o paciente é submetido à imagem SPECT. Outra aplicação dessa técnica é no auxílio do diagnóstico de morte cerebral. A acurácia e a velocidade do diagnóstico se tornam críticas quando está em questão a doação de órgãos para transplante, por exemplo. Nestes casos, o paciente não apresentará captação do radiofármaco no cérebro, conforme evidenciado na imagem da Figura 1.

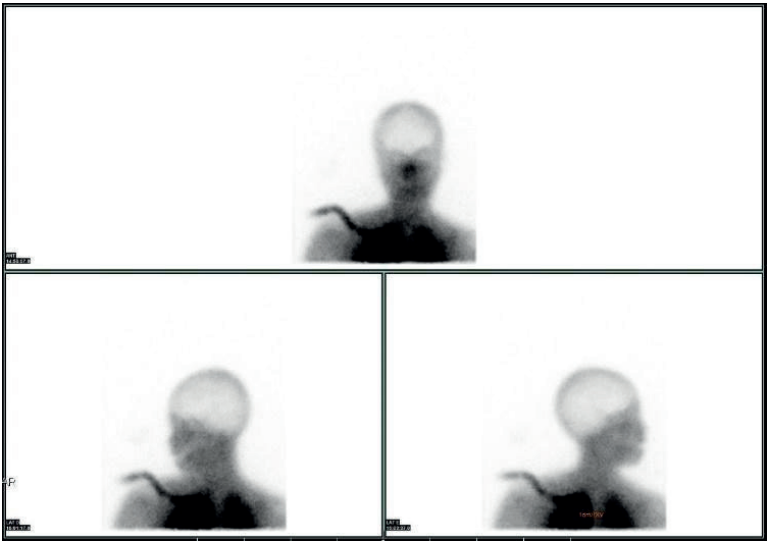


Figura 1. Morte cerebral. Imagens planas obtidas 15 min após a administração do radiotraçador 99mTc-ECD revelam ausência de captação no córtex cerebral.
Fonte: Arquivo das autoras (2018).

Uma das principais indicações da Cintilografia de Perfusão Cerebral é para o auxílio no diagnóstico diferencial dos quadros clínicos de demência naqueles pacientes que sofrem perda das faculdades mentais, entre outras doenças neurológicas. A figura 2 mostra a distribuição normal do radiofármaco no cérebro.

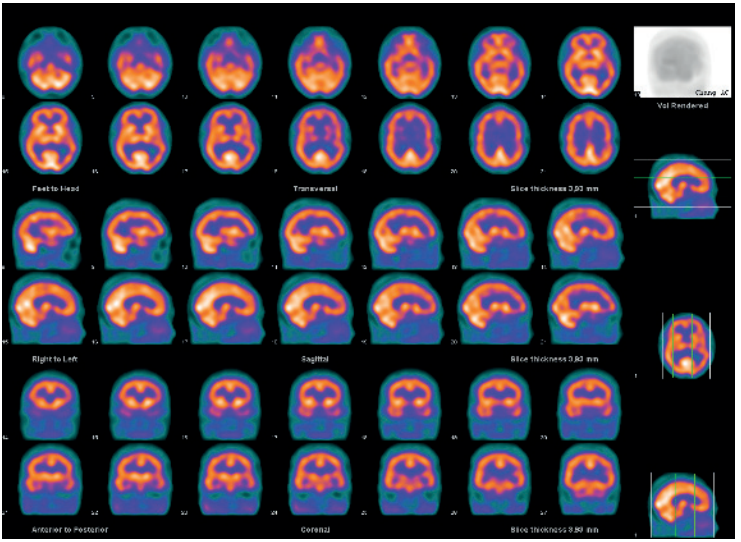


Figura 2. SPECT com 99mTc-ECD evidenciando distribuição normal do radiofármaco no cérebro.
Fonte: Arquivo das autoras (2019).

Nos casos de epilepsia refratária, aquela que se tem dificuldade de controle utilizando medicamentos, pode-se utilizar o ECD para auxiliar na localização do foco epileptogênico (região do cérebro responsável pelos disparos elétricos que causam as convulsões). Geralmente se utiliza essa técnica em pacientes que são candidatos ao tratamento cirúrgico. Nessas situações, quando o radiofármaco é administrado ao paciente no período interictal (entre uma crise e outra), espera-se ver uma menor captação do radiofármaco na região epileptogênica. Quando injetado durante a crise epiléptica (intraictal), encontra-se área com aumento focal da captação do radiofármaco, evidenciando o foco epileptogênico. Essas informações auxiliam os cirurgiões a definir com maior precisão a fração do tecido cerebral que precisa ser removida.

Metabolismo – Glicose

O radiofármaco fludesoxiglicose (18F) ou FDG, como é comumente chamado, é uma molécula muito parecida com a glicose (açúcar) que possui um átomo radioativo em sua composição, o flúor-18. A molécula entra nas células utilizando o mesmo mecanismo que a glicose não radioativa. Uma vez no interior da célula, a molécula passa por uma série de reações químicas, mas acaba ficando aprisionada, acumulando-se em seu interior. Desta forma, é possível a aquisição de uma imagem funcional, mostrando a distribuição e o consumo de glicose no organismo.

Este radiofármaco possui grande utilidade clínica, principalmente na oncologia em função da característica biológica dos tumores. Sabe-se de longa data que as células cancerígenas possuem um aumento do consumo de glicose. Quando comparado com células normais, a alta captação do radiofármaco pelas células cancerígenas fornece uma evidência importante do grau de malignidade e agressividade do tumor. Utilizando a técnica de PET-CT é possível detectar tumores bem pequenos, da ordem de 2-6 mm. Desta forma, em alguns casos é possível localizar o tecido tumoral mesmo antes que o mesmo possa ser visualizado em outras técnicas de imagem, como a tomografia computadorizada. Entretanto, nem todos os tumores apresentam uma taxa de consumo de glicose anormal, e existem tecidos, como o cérebro, que consomem muita glicose naturalmente, tornando limitada a utilização do fludesoxiglicose (18F) para diferenciar o tecido normal do anormal.

Na neurologia, o FDG é usado para quantificar o consumo de glicose cerebral. Em várias doenças do cérebro (demência frontotemporal, doença de Alzheimer, acidente vascular cerebral etc.), o consumo de glicose é reduzido em regiões cerebrais específicas, indicando a área que está prejudicada (ver Figura 3).

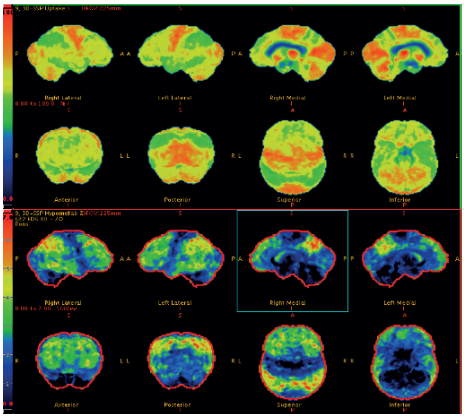


Figura 3. Imagens em 3D com FDG evidenciando o padrão clássico de doença de Alzheimer, isto é, com diminuição do metabolismo da glicose em regiões temporoparietal associativa, cíngulo posterior, pré-cuneo e frontal bilateralmente.
Fonte: Arquivo das autoras (2019).

Neurotransmissão – Sistema Dopaminérgico

O sistema dopaminérgico desempenha um papel importante em distúrbios neurológicos e psiquiátricos, como na doença de Parkinson, na doença de Huntington, na discinesia tardia, e em transtornos psiquiátricos como esquizofrenia, autismo e déficit de atenção. Além disso, a dopamina, que é um neurotransmissor (substância química que auxilia na transmissão de mensagens entre as células nervosas), participa do controle do movimento, cognição e emoção. Sabe-se que na doença de Parkinson, por exemplo, ocorre uma diminuição na produção dessa substância pelo corpo.

Alguns radiotraçadores para PET e SPECT foram desenvolvidos nos últimos anos, sendo o mais comumente utilizado o FDOPA. Essa molécula consegue medir a produção de dopamina no cérebro. O primeiro estudo com FDOPA PET de um cérebro humano foi relatado

em 1983, mostrando acúmulo de radiação em uma região específica chamada de corpo estriado. A utilização desse radiofármaco pode auxiliar no diagnóstico diferencial das síndromes parkinsonianas e tremor essencial, por exemplo, além de ser uma boa ferramenta para monitorar a progressão dessas doenças.

O SPECT utilizando o radiotraçador TRODAT consegue avaliar a função dopaminérgica no cérebro. Na abordagem das síndromes parkinsonianas incertas, o SPECT com TRODAT é capaz de detectar a perda de função do sistema dopaminérgico, característico nos pacientes que apresentam essas doenças (ver Figuras 4 e 5).

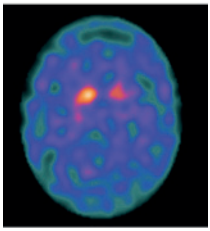


Figura 4. Imagem com 99mTc-TRODAT evidenciando disfunção dopaminérgica comumente visualizada em doença de Parkinson, parkinsonismo atípico e demência de corpos de Lewy.
Fonte: Arquivo das autoras (2015).

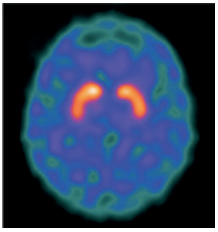


Figura 5. Imagem com 99mTc-TRODAT evidenciando distribuição normal do radiofármaco.
Fonte: Arquivo das autoras (2015).

Deposição de proteínas - Beta-amiloide

Muitos avanços foram feitos para compreender o que acontece no cérebro dos indivíduos que apresentam a doença de Alzheimer. Sabe-se que o acúmulo de proteínas beta-amilóide é um evento primário que desencadeia outros processos. Esses fenômenos levam à perda de memória, que é a principal caraterística da doença.

O primeiro traçador clinicamente útil para a realização de imagens de proteína beta-amilóide foi o composto B de Pittsburgh marcado ("misturado") com carbono-11, o PiB. O PiB é uma molécula muito parecida com um corante, chamado de tioflavina T, e se liga a essas proteínas com alta sensibilidade e especificidade (ver Figura 6).

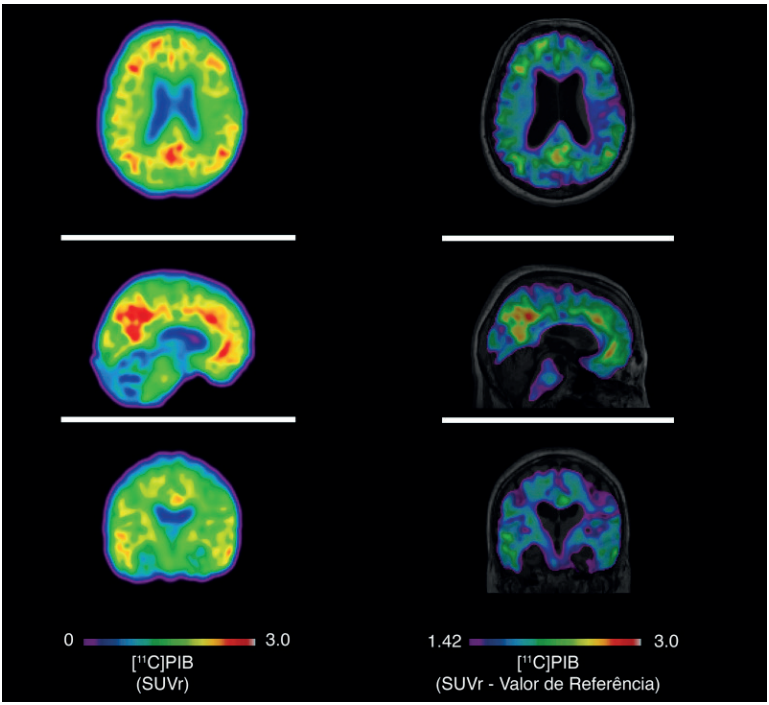


Figura 6. Imagem sugestiva de doença de Alzheimer. Nas partes mais avermelhadas é possível ver um maior acúmulo do radiofármaco PiB.
Fonte: Arquivo das autoras (2017).

Em resumo, estamos em uma fase de grande modernização da medicina, onde cada vez mais se busca tratar cada pessoa de forma personalizada, entendendo que cada organismo é diferente. Nas últimas décadas, o maior entendimento das doenças tem proporcionado a descoberta de novos tratamentos, o que passa pelo diagnóstico correto e preciso.

Fica evidente que a aplicação de técnicas de medicina nuclear na neurologia tem evoluído muito nos últimos anos. Desde as tradicionais imagens do fluxo sanguíneo cerebral, até as mais recentes que envolvem a utilização de radiofármacos superespecíficos e equipamentos de imagem cada vez mais modernos.

Nos sentimos orgulhosos em dizer que, considerando a medicina nuclear, o InsCer é uma das instituições mais completas do País, pois conseguimos trabalhar desde o desenvolvimento de novos radiofármacos, até a utilização clínica desses produtos nos pacientes. Todo esforço é sempre em prol do aprimoramento da saúde brasileira, e ao maior acesso aos melhores e mais inovadores tratamentos e diagnósticos do mundo.

Leitura recomendada

Costa DC, Pilowsky LS, Ell PJ. Nuclear medicine in neurology and psychiatry. Lancet. 1999 Sep 25;354(9184):1107-11. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)06095-x. PMID 10509515.

De Castro PHR, Moll FFT, Matushita CS. Aplicação da Tomografia por Emissão de Pósitrons na Prática Psiquiátrica. In: Nardi AE, da Silva AG, Quevedo JL. PROPSIQ Programa de Atualização em Psiquiatria, Associação Brasileira de Psiquiatria, Secad. Ciclo 7. Vol. 4. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2018. ISBN 978-85-514-0469-0.

Diercks RAJO, Otte A, de Vries EFJ, Van Waarde A, eds. PET and SPECT in Neurology. Springer. 2014. https://doi.org/10.1007/978-3-030-53168-3.

Matushita CS. PET-CT Neurológico. In: Jotz GP, Marrone ACH, Stefani MA, Bizzi JJ, Aquini MG. Neuroanatomia Clínica e Funcional. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017. ISBN: 978-85-352-6618-4.

Ronald L. Van Heertum, Ronald S. Tikofsky, Masanori Ichise. Functional Cerebral SPECT and PET Imaging (2009, Lippincott Williams & Wilkins Publishers) - libgen.lc.pdf. ISBN-13: 978-0781788977; ISBN-10: 0781788978.

10 A QUESTÃO DO SER HUMANO: DA IMAGEM DE DEUS À NEUROIMAGEM

Draiton Gonzaga de Souza

Os estudos atuais sobre o cérebro têm mudado profundamente conceitos tais como consciência, autoconsciência, identidade, memória, livre-arbítrio, entre outros, que, na filosofia, até então, eram tratados sem um recurso enfático às ciências empíricas. E a partir dessa situação, coloca-se de modo novo a questão: "o que é o ser humano"? Interessantemente, esse é o título de um livro do renomado neurocientista e prêmio Nobel Eric Kandel, na tradução do inglês *The Disordered Mind* para o alemão *Was ist der Mensch?,* ou seja, *O que é o ser humano?*. A resposta a essa pergunta parece, em um primeiro momento, óbvia. Porém, quando se pergunta mais detidamente o que se entende por ser humano, repete-se a situação de Santo Agostinho quando indagado, no Livro XI das *Confissões*, sobre o que é o tempo: "Se não me perguntam, eu sei; se me perguntam, não sei explicar".

O ser humano é, sem dúvida, um ser de muitas dimensões e de inesgotável riqueza. Sobre ele há uma enorme quantidade de conhecimentos, mas, mesmo assim, ele continua incógnito, na expressão de Alexis Carrel (*O homem, esse desconhecido*). Segundo o filósofo alemão Martin Heidegger, quanto mais se estuda, menos se sabe sobre ele:

> Nenhuma época teve noções tão variadas e numerosas sobre o homem como a atual. Nenhuma época conseguiu, como a nossa, apresentar o seu conhecimento acerca do homem de um modo tão eficaz e fascinante, nem comunicá-lo de um modo tão fácil e rápido. Mas também é verdade que nenhuma época soube menos do que a nossa o que é o homem. Nunca o homem assumiu um aspecto tão problemático como atualmente.[1]

E isso ele escreveu em 1929! No que se segue, abordar-se-ão, na esteira da obra de Max Scheler, intitulada *A posição do ser humano no cosmos*, os elementos que marcam profundamente a concepção ocidental de ser humano:

a) a tradição judaico-cristã;

b) o pensamento grego antigo;

c) a ciência moderna.

A tradição judaico-cristã

O ser humano é multifacetado: conhece (*homo sapiens*), brinca (*homo ludens*), fala (*homo loquens*), trabalha (*homo faber*), quer (*homo volens*). E, se caracteriza por quatro relações: consigo mesmo (subjetividade), com o mundo (objetividade) e com os outros (intersubjetividade). Ao longo da plurissecular história da filosofia, analisa-se também o homem na sua dimensão religiosa, na relação com o transcendente. Que o ser humano possua manifestações religiosas não se pode duvidar, haja vista a existência de templos, de religiões, de ritos etc. E a partir da sua relação com Deus e com os deuses, o ser humano foi pensado na Antiguidade e no medievo.

---

[1] HEIDEGGER, Martin. *Kant und das Problem der Metaphysik*. Frankfurt: Klostermann, 1998. § 37.

Isso fica muito claro na tradição religiosa judaico-cristã, segundo a qual o ser humano é imagem de Deus (*imago Dei*): "Façamos o homem à nossa imagem, como nossa semelhança" (Gn 1, 27). E aqui se indaga: em que sentido o ser humano é à imagem de Deus? Se Deus é invisível, em que consistiria essa semelhança entre Deus e homem? A corrente que se impôs na interpretação desse texto considerou a semelhança no que diz respeito à alma. Há autores, porém, que afirmam que a imagem diz respeito a todos os homens e a todo o homem (corpo e alma).

A partir dos resultados da exegese bíblica e da teologia do *Antigo Testamento*, pode-se dizer que, com a expressão *imago Dei*, o autor do Gênesis quer afirmar: a) a posição privilegiada que cabe ao ser humano como ponto alto e conclusivo da criação – ele assemelha-se a seu Criador; b) a função de representar Deus no universo, como decorrência do uso que se fazia das estátuas no mundo antigo, que eram usadas para representar o soberano nas regiões do império onde não podia estar pessoalmente presente.

Portanto, no texto supracitado, o paradigma de reflexão acerca do humano é teológico: o ser humano é um criado, portanto não é onipotente; Deus cria um indivíduo (personalidade) e lhe dá uma companheira: não vive sozinho no mundo (sociabilidade humana): Deus os cria homem e mulher com iguais direitos; o ser humano é imagem de Deus e, nessa medida, possui racionalidade e liberdade, assim como seu criador; não apenas alguns seres humanos são imagem de Deus, mas todos. Esses são os traços fundamentais da concepção bíblica do ser humano que serão traduzidos em linguagem racional ao longo da história da filosofia, especialmente na noção de dignidade.

O pensamento grego antigo

Henrique Claudio de Lima Vaz afirma que a terra natal da reflexão filosófica é a teologia, como fica claro em um fragmento de Heráclito: "O que são os homens? Deuses mortais. O que são os deuses? Homens

imortais". Portanto, pode-se falar de uma matriz teológica na filosofia antiga, também em Platão e Aristóteles. Aqui aparece a questão de Deus pensada a partir do cosmos, que é algo belo e ordenado. O caos passa a ser cosmos através da atividade ordenadora do *logos*. Tanto os deuses como os seres humanos pertencem ao cosmos. O ser humano seria um microcosmos dentro do macrocosmos. Assim como há uma ordem no universo (*kósmos*) e na cidade (*pólis*), deve haver uma ordem na alma humana (*psyché*).

O pensamento platônico consiste em uma visão teológica do mundo. Platão contemplava o mundo orientado finalisticamente para a ideia do Bem, realidade absolutamente transcendente. Também a filosofia de Aristóteles é teológica: a ciência mais elevada, para esse filósofo, é aquela que se volta para a contemplação das realidades divinas: ciência primeira ou teologia.

Nos primeiros séculos do cristianismo, o ponto central do encontro e do confronto entre a Filosofia e a Teologia é a questão de Deus. Por isso, a linguagem teológica oriunda da metafísica grega constituir-se-á em um extraordinário fundamento, sobre o qual se erigirá a teologia cristã primeva, como em Santo Agostinho, para quem a questão do ser humano é sempre pensada na sua relação com a transcendência: "Desejo conhecer Deus e a alma. Nada mais? Não, nada mais", afirma o doutor hiponense.

A ciência moderna

A ciência moderna é resultado de um tipo de racionalidade nova que surge nesse período. Na Idade Moderna, dá-se uma revolução no modo de pensar ocidental, com a ascensão da subjetividade (antropocentrismo), movimento que ocorre especialmente de Descartes (*Renatus Cartesius*, em latim) a Hegel, passando por Kant. As questões humanas não mais serão pensadas a partir do cosmos ou de Deus, mas da consciência do sujeito cognoscente. Se na filosofia antiga a ideia

de ordem desempenhava um papel importante e essa ordem era algo pré-dado, pertencente a uma objetividade característica de um mundo organizado hierarquicamente, na filosofia moderna, o próprio sujeito será a fonte da ordem, de valor, será lei para si mesmo (autonomia), autolegislador. Nesse processo de ascensão da subjetividade, o ser humano, em um primeiro momento, será apenas autônomo. Mas, no auge desse período, tornar-se-á onipotente, chegando Ludwig Feuerbach a afirmar: *homo homini deus* (o ser humano é deus para o ser humano). E essa onipotência expressa-se, especialmente, através do domínio humano sobre a natureza mediante a ciência e a técnica.

O processo mencionado de ascensão da subjetividade, característico dessas filosofias da consciência, sofre fortes abalos nos pensadores que sucedem ao Idealismo Alemão, como, por exemplo, Marx (1818-1883), Nietzsche (1844-1900) e Freud (1856-1939), que são chamados por Ricoeur de "mestres da suspeita".

Marx enfatiza, por um lado, que "o homem é o ser supremo para o homem". Por outro lado, aponta para o fato de o proletariado viver em situação desumana e alienada, o que restringe enormemente sua autonomia. Por isso, seu imperativo categórico consiste em eliminar todas as relações nas quais o ser humano é oprimido, desprezado e escravizado. E isso inclui prescindir da religião, "ópio do povo", fruto da criação humana, que não realiza a pessoa humana. Afirma Marx: "O homem faz a religião, mas a religião não faz o homem".

Nietzsche, por sua vez, mostrará que o ser humano é fortemente condicionado, não pela razão, mas pela vontade de poder (*der Wille zur Macht*). Na sua crítica à metafísica e ao cristianismo, proclama a morte de Deus em *A gaia ciência*: "Deus está morto! Deus permanece morto! E nós o matamos". E isso tem repercussões enormes para a vida humana. A crítica ao além, ao cristianismo, considerado por ele "cristianismo para o povo", leva o ser humano a valorizar a vida no aquém. Ele procede, nesse contexto, a uma profunda crítica da

moral tradicional: apenas uma inversão radical dos valores, a ser realizada pelo instinto, levará a uma moral da afirmação da vida e do super-homem (além do homem, *Übermensch*), substituindo assim a moral dominante, o moralismo platônico-cristão, que leva à negação da vida. Afirma Nietzsche, em *Assim falou Zaratustra*:

> O homem é uma corda, atada entre o animal e o super-homem – uma corda sobre um abismo [...] Amo aqueles que não procuram atrás das estrelas uma razão para sucumbir e serem sacrificados: mas que se sacrificam à terra, para que a terra um dia se torne do super-homem.

Freud, por sua vez, no escrito *Uma dificuldade da psicanálise*, chamará atenção para as três feridas narcísicas (cosmológica, biológica e psicológica) que marcam o ser humano nesse processo de deslocamento da subjetividade. Ou seja, Nicolau Copérnico foi o responsável por destruir a crença de que o homem mora no centro do universo: "Primeiramente, nos primórdios de suas pesquisas, o homem acreditava que o seu domicílio, a Terra, se encontrava em repouso no centro do universo, enquanto o sol, a lua e os planetas giravam em torno dela". Darwin, por outro lado, abalou a crença na hegemonia humana sobre os demais seres: "O homem elevou-se a senhor de suas co-criaturas animais ao longo do desenvolvimento da cultura". Se, no pensamento antigo, o parâmetro de comparação para o homem eram os deuses (como em Heráclito), na contemporaneidade, cada vez mais se tentará mostrar o parentesco do ser humano com os animais (sociobiologia, mapeamento do genoma etc.). E, por último, Freud, que destruiu a crença de um eu soberano de si (autonomia): "O homem, mesmo que exteriormente humilhado, sente-se soberano no seu próprio psiquismo". Freud chega, então, à seguinte conclusão: "O eu não é senhor na sua própria casa", já que a pulsão sexual pode apenas parcialmente ser controlada por ele e pelo fato de que processos psíquicos, em si

inconscientes, apenas mediante uma percepção incompleta e não confiável, são acessíveis ao eu e se lhe submetem.

No pai da psicanálise, a dimensão pulsional desempenha um papel importantíssimo no agir humano, de tal forma que o eu não é senhor de si, como havia afirmado a tradição iluminista. A filosofia da consciência cede lugar à tematização da inconsciência. Para Freud, o que decide o propósito da vida é o programa do princípio do prazer (*Lustprinzip*), que pode ser realizado apenas parcialmente, pois todas as normas do universo lhes são contrárias; por isso, conclui que "a intenção de que o homem seja 'feliz' não se acha incluída no plano da 'Criação'". Segundo o autor de *O mal-estar da civilização*, "o que chamamos de felicidade no sentido mais restrito provém da satisfação (de preferência, repentina) de necessidades represadas em alto grau, sendo, por sua natureza, possível apenas como uma manifestação episódica".

Para além dessas três feridas, que abalaram a autocompreensão moderna do ser humano, há autores que falam hoje de uma quarta ferida narcísica, representada pelas questões trazidas pelas neurociências, como é o caso do filósofo alemão Michael Pauen. Nas últimas décadas, as neurociências apresentaram vertiginosos avanços no conhecimento do ser humano, tanto no campo teórico como no prático, oferecendo diagnósticos altamente precisos (neuroimagem) e opções de intervenção terapêutica no cérebro e no sistema nervoso. Isso faz com que, por exemplo, no âmbito da neuropedagogia, da neuroteologia e, especialmente, no da neuroética, seja necessário repensar, em uma perspectiva interdisciplinar, questões como vontade, deliberação, autonomia pessoal, autodeterminação, liberdade e a relação corpo-mente, além da consideração das implicações éticas e dos possíveis efeitos das descobertas neurocientíficas sobre a autocompreensão humana como um todo.

Concluindo este breve panorama histórico, convém relembrar que, para a filosofia, mais importante do que as respostas, são as questões

que foram postas ao longo da história do pensamento e que Kant resumiu em quatro: a) o que posso saber?; b) O que devo fazer?; c) O que posso esperar?; d) e a famosa quarta indagação "O que é o ser humano?", que, na visão dele, engloba as três primeiras. Na resposta a essa última questão, será necessário levar em consideração, além dos dois mil anos de história da filosofia, as admiráveis conquistas da neurociência. Apenas assim colocaremos adequadamente em prática a máxima do pórtico de Templo de Delfos, citada por Eric Kandel: "Conhece-te a ti mesmo".

Leitura recomendada

DAMÁSIO, António. *E o cérebro criou o homem*. São Paulo: Companhia das Letras, 2011.

HÖSLE, Vittorio. *O café dos filósofos mortos*. 2. ed. São Paulo: Angra, 2003.

KANDEL, Eric. *The Disordered Mind*. What Unusual Brains Tell Us About Ourselves. New York: Farrar, Straus and Giroux, 2019.

LIMA VAZ, Henrique Cláudio de. *Antropologia filosófica I*. São Paulo: Loyola, 1991.

MONDIN, Battista. *O homem, quem é ele?* Elementos de antropologia filosófica. São Paulo: Paulinas, 1980.

SCHELER, Max. *A posição do homem no cosmos*. Rio de Janeiro: Forense Universitária, 2003.

SOUZA, Draiton; FAYET, Ney. *Castração (química) de delinquentes sexuais*. Porto Alegre: Elegantia Juris, 2018.

SOBRE OS AUTORES

André Palmini – Professor da Escola de Medicina da PUCRS. Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas da PUCRS. Pesquisador do InsCer.

Antônio Carlos Huf Marrone – Professor da Escola de Medicina-PUCRS e pesquisador do Inscer. Professor do Departamento de Ciências Morfológicas-UFRGS.

Augusto Buchweitz – Professor da Escola de Ciências da Saúde e da Vida, Psicologia, PUCRS. Pesquisador do InsCer.

Camila dos Santos El Halal – Neurologista Infantil. Doutora em Neurociências. Especialista Neurologia Pediátrica.

Cássia Elisa Marin – Neurologista. Mestranda da Escola de Medicina da PUCRS. Pesquisadora do Centro de Pesquisa Clínica do Hospital São Lucas da PUCRS.

Cristiane R. G. Furini – Farmacêutica. Professora da Escola de Medicina da PUCRS. Coordenadora do Laboratório de Cognição e Neurobiologia da Memória do InsCer.

Danielle Irigoyen da Costa – Neuropsicóloga. Professora adjunta da Escola de Ciências da Saúde e da Vida e da Escola de Medicina da PUCRS. Pesquisadora do InsCer.

Douglas Sato – Neurologista. Diretor do Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS. Coordenador do laboratório de Neuroinflamação e Neuroimunologia do InsCer.

Draiton Gonzaga de Souza – Doutor em Filosofia (Kassel, Alemanha), Doutor em Direito (UFRGS). Decano da Escola de Humanidades da PUCRS.

Felipe Kalil Neto – Neurologista Infantil. PhD em Pediatria e Saúde da Criança. Pesquisador no InsCer.

Fernanda Fernanda de Oliveira Schmidt – Pediatra e Neonatologista. Mestre em Pediatria e Saúde da Criança.

Jaderson Costa da Costa – Neurologista. Professor titular de Neurologia da Escola de Medicina da PUCRS. Diretor do InsCer.

Jefferson Becker – Neurologista. Professor Assistente de Neurologia da Escola de Medicina da PUCRS. Presidente do Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla (BCTRIMS).

João Paulo Ottolia Niederauer – Psicólogo. Mestre em Psicologia pela PUCRS. Doutorando da Escola de Medicina da PUCRS.

Louise Mross Hartmann – Farmacêutica. Mestre em Neurociências. Coordenadora de Produção e Qualidade do InsCer.

Lucas Porcello Schilling – Neurologista. Professor Adjunto de Neurologia da Escola de Medicina da PUCRS. Pesquisador do InsCer

Luciana Schermann Azambuja – Neuropsicóloga Clínica. Doutora em Medicina e Ciências da Saúde (PUCRS). Pesquisadora colaboradora do InsCer.

Luiz Carlos Porcello Marrone – Neurologista do Hospital São Lucas e pesquisador do Inscer. Professor do Departamento de Ciências Morfológicas (UFRGS). Professor da Faculdade de Medicina e PPG ProSaude-ULBRA.

Magda Lahorgue Nunes – Neurologista Infantil. Professora Titular de Neurologia da Escola de Medicina da PUCRS. Vice-diretora do InsCer.

Mirna Wetters Portuguez – Neuropsicóloga. Professora da Escola de Medicina da PUCRS. Pesquisadora do InsCer.

Ricardo Bernardi Soder – Neurorradiologista do Instituto do Cérebro e HSL (PUCRS). Professor da Escola de Medicina da PUCRS.

Sabine Possa Marroni – Neuropsicóloga e Fonoaudióloga. Especialista em Reabilitação da linguagem. Doutora em Gerontologia Biomédica (PUCRS) e Pesquisadora do InsCer..

Thiago Wendt Viola – Psicólogo. Professor Adjunto da Escola de Medicina da PUCRS. Pesquisador do InsCer.

Wyllians Vendramini Borelli – Médico, doutor em Medicina. Residente de Neurologia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Pesquisador no InsCer.

E-mail: edipucrs@pucrs.br
Site: editora.pucrs.br

facebook.com/edipucrs

twitter.com/edipucrs

instagram.com/edipucrs

O PRESENTE VOLUME reúne trabalhos escritos por especialistas na área de neurociência, que procuraram apresentar temas complexos de suas respectivas áreas de ensino e pesquisa, em uma linguagem acessível a um público não iniciado no jargão científico. Portanto, trata-se de divulgar amplamente os avanços da neurociência, sem vulgarizar os enormes avanços dessa área nas últimas décadas, em grande parte possibilitados pelo avanço tecnológico.

Prof. Dr. phil. Dr. jur. Draiton Gonzaga de Souza
Decano da Escola de Humanidades da PUCRS

ISBN 978-65-5623-143-3

MARISTA InsCer Instituto do Cérebro ediPUCRS PUCRS